



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

**(11) PI 1008376-6 B1**



**(22) Data do Depósito: 10/02/2010**

**(45) Data de Concessão: 31/08/2021**

---

**(54) Título:** QUINAZOLINONAS COMO INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE

**(51) Int.Cl.:** C07D 403/04; A61K 31/517; A61P 25/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 10/02/2009 US 61/151,429.

**(73) Titular(es):** JANSSEN PHARMACEUTICA NV.

**(72) Inventor(es):** SCOTT D. BEMBENEK; FRANCES M. HOCUTT; BARRY EASTMAN LEONARD JR.; MARK D. ROSEN; KYLE T. TARANTINO; MICHAEL H. RABINOWITZ; HIRIHARAN VENKATESAN.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2010023794 de 10/02/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/093727 de 19/08/2010

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

**(57) Resumo:** QUINAZOLINONAS COMO INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE São descritos compostos de quinazolinona com a Fórmula (I), os quais são úteis como inibidores de prolil hidroxilase. Esses compostos podem ser usados em composições e métodos farmacêuticos para o tratamento de estados doentes, transtornos e condições mediados pela atividade da prolil hidroxilase. Dessa forma, os compostos podem ser administrados para tratar, por exemplo, anemia, transtornos vasculares, transtornos metabólicos e cicatrização de ferimentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"QUINAZOLINONAS COMO INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE"**.

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório com número serial US 61/151.429, depositado em 10 de fevereiro de 2009.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a certos compostos de quinazolinona, a composições farmacêuticas contendo os mesmos, e a métodos de uso dos mesmos no tratamento de estados doentes, transtornos e condições mediadas pela atividade da prolil hidroxilase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] As células respondem à hipóxia pela ativação da transcrição de genes envolvidos na sobrevivência da célula, liberação e utilização de oxigênio, angiogênese, metabolismo celular, regulação da pressão sanguínea, hematopoese, e preservação dos tecidos. Os fatores induzíveis por hipóxia (HIFs) são reguladores transcricionais de importância-chave para esses genes (Semenza et al., 1992, Mol Cell Biol., 12(12):5447-54; Wang et al., 1993, J Biol Chem., 268(29):21513-18; Wang et al., 1993, Proc Natl Acad Sci., 90:4304-08; Wang et al., 1995, J Biol Chem., 270(3):1230-37). Três formas de HIF- $\alpha$  foram descritas: HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  e HIF-3 $\alpha$  (Scheuermann et al., 2007, Methods Enzymol., 435:3-24). O pareamento de uma subunidade HIF $\alpha$  com HIF-1 $\beta$  forma uma proteína heterodimérica funcional que subsequentemente recruta outros fatores transcricionais, como p300 e CBP (Semenza, 2001, Trends Mol Med., 7(8):345-50).

[004] Uma família de enzimas prolil hidroxilase (PHD) dependentes de oxigênio, ferro e 2-oxoglutarato, altamente conservadas, faz a mediação da resposta celular à hipóxia via modificação pós-

traducional do HIF (Ivan et al., 2001, *Science*, 292:464-68; Jaakkola et al., 2001, *Science*, 292:468-72). Sob condições normóxicas, a PHD catalisa a hidroxilação de dois resíduos de prolina conservados em HIF. A proteína de Von Hippel Lindau (VHL) se liga seletivamente ao HIF hidroxilado. A ligação da VHL torna o HIF um alvo para poliubiquitinação pelo complexo E3 ubiquitina ligase, e sua subsequente degradação pelo proteossoma 26S (Ke et al., 2006, *Mol Pharmacol.* 70(5):1469-80; Semenza, *Sci STKE.*, 2007, 407(cm8):1-3). Como a afinidade de PHD pelo oxigênio está dentro da faixa fisiológica de oxigênio e o oxigênio é um cofator necessário para a reação, PHD é inativada quando a pressão de oxigênio é reduzida. Desta forma, HIF é rapidamente degradado sob condições normóxicas, mas se acumula nas células sob condições hipóxicas ou quando a PHD é inibida.

[005] Foram descritos quatro isotipos de PHD: PHD1, PHD2, PHD3, e PHD4 (Epstein et al., 2001, *Cell*, 107:43-54; Kaelin, 2005, *Annu Rev Biochem.*, 74:115-28; Schmid et al., 2004, *J Cell Mol Med.*, 8:423-31). Os diferentes isotipos são expressos de forma generalizada, mas são regulados diferencialmente e possuem papéis fisiológicos distintos na resposta celular à hipóxia. Há evidências de que os vários isotipos possuem seletividade diferente pelos três subtipos de HIF $\alpha$  diferentes (Epstein et al., supra). Em termos de localização celular, o PHD1 é primariamente nuclear, o PHD2 é primariamente citoplasmático, e o PHD3 parece ser tanto citoplasmático como nuclear (Metzen E, et al. 2003, *J Cell Sci.*, 116(7):1319–26). O PHD2 parece ser o HIF $\alpha$  prolil hidroxilase predominante sob condições normóxicas (Ivan et al., 2002. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 99(21):13459–64; Berra et al., 2003, *EMBO J.*, 22:4082–90). OS três isotipos possuem um alto grau de homologia de aminoácidos e o sítio ativo da enzima é altamente conservado.

[006] Os produtos gênicos alvo de HIF estão envolvidos em inú-

meros processos fisiológicos e patofisiológicos, incluindo, mas não se limitando a: eritropoiese, angiogênese, regulação do metabolismo energético, função vasomotora, e apoptose/proliferação da célula. O primeiro gene descrito como um alvo de HIF foi aquele que codifica a eritropoietina (EPO) (Wang et al., 1993, supra). Foi reconhecido que uma redução na capacidade de transporte de oxigênio do sangue é sentida nos rins e que os rins e o fígado respondem pela liberação de mais EPO, o hormônio que estimula a proliferação e maturação dos eritrócitos. A EPO possui vários outros efeitos importantes sobre tipos celulares não hematopoiéticos e emergiu como uma citocina protetora tecidual de importância-chave (Arcasoy, 2008, Br J Haematol., 141:14-31). Desta forma, a EPO está agora sendo implicada na cura de ferimentos e angiogênese, assim como na resposta de tecidos à lesão isquêmica. A maioria das enzimas envolvida na glicólise anaeróbica é codificada por genes-alvo de HIF e, como resultado, a glicólise é aumentada em tecidos hipóxicos (Shaw, 2006, Curr Opin Cell Biol., 18(6):598-608). Os produtos gênicos-alvo de HIF conhecidos nessa rota incluem, mas não se limitam a: transportadores de glicose, como GLUT-1 (Ebert et al., 1995, J Biol Chem., 270(49):29083-89), enzimas envolvidas na decomposição de glicose em piruvato, como hexoquinase e fosfoglicerato quinase 1 (Firth et al., 1994, Proc Natl Acad Sci. USA, 91:6496-6500) bem como lactato desidrogenase (Firth et al., supra). Os produtos gênicos alvo de HIF também estão envolvidos na regulação do metabolismo celular. Por exemplo, a piruvato desidrogenase quinase-1 é um produto gênico alvo de HIF e regula a entrada do piruvato no ciclo de Krebs pela redução da atividade da piruvato desidrogenase por fosforilação (Kim et al., 2006, Cell Metab., 3:177-85; Papandreou et al., 2006, Cell Metab., 3:187-197). Os produtos gênicos alvo de HIF também estão envolvidos na angiogênese. Por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Liu et al., 1995, Circ

Res., 77(3):638-43) é um regulador conhecido da angiogênese e vasculogênese. Os produtos gênicos-alvo de HIF também funcionam na regulação do tônus vascular e incluem a heme oxigenase-1 (Lee et al., 1997, J Biol Chem., 272(9):5375-81). Inúmeros produtos gênicos regulados por HIF, tais como o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) (Yoshida et al., 2006, J Neurooncol., 76(1):13-21), e o fator de crescimento endotelial vascular (Breen, 2007, J Cell Biochem., 102(6):1358-67) e EPO (Arcasoy, supra) também funcionam na resposta coordenada à cura de ferimentos.

[007] A interrupção direcionada da atividade da enzima prolil hidroxilase (PHD) por pequenas moléculas tem utilidade potencial no tratamento de transtornos de detecção e distribuição do oxigênio. Exemplos incluem, mas não se limitam a: anemia; anemia falciforme; doença vascular periférica; doença das artérias coronárias; insuficiência cardíaca; proteção tecidual na isquemia em condições tais como isquemia miocárdica, infartos do miocárdio e derrame; preservação de órgãos para transplante; tratamento da isquemia tecidual pela regulação e/ou restauração do fluxo sanguíneo, liberação de oxigênio e/ou utilização de energia; aceleração da cura de ferimentos, particularmente em pacientes diabéticos e idosos; tratamento de queimaduras; tratamento de infecção; cura óssea, e crescimento ósseo. Além disso, espera-se que a interrupção direcionada de PHD tenha utilidade no tratamento de transtornos metabólicos como diabetes, obesidade, colite ulcerativa, processo inflamatório intestinal e transtornos relacionados, tais como doença de Crohn. (Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, 2009, 3, 1-16).

[008] O HIF mostrou-se como o principal fator transcricional que leva a uma produção aumentada de eritropoietina sob condições de hipóxia (Wang et al., 1993, supra). Embora tenha sido demonstrado que o tratamento com eritropoietina humana recombinante é um méto-

do eficaz de tratar anemia, pode-se esperar que a inibição de PHD mediada por pequenas moléculas ofereça vantagens sobre o tratamento com eritropoietina. Especificamente a função de outros produtos gênicos HIF é necessária para a hematopoese e a regulação destes fatores aumenta a eficiência da hematopoese. Exemplos de produtos gênicos alvo de HIF que são críticos para a hematopoese incluem: transferrina (Rolfs et al., 1997, *J Biol Chem.*, 272(32):20055-62), receptor de transferrina (Lok et al., 1999, *J Biol Chem.*, 274(34):24147-52; Tacchini et al., 1999, *J Biol Chem.*, 274(34):24142-46) e ceruloplasmina (Mukhopadhyay et al., 2000, *J Biol Chem.*, 275(28):21048-54). A expressão de hepcidina também é suprimida por HIF (Peyssonnaud et al., 2007, *J Clin Invest.*, 117(7):1926-32) e foi mostrado que inibidores de pequenas moléculas de PHD reduzem a produção de hepcidina (Braliou et al., 2008, *J Hepatol.*, 48:801-10). A hepcidina é um regulador negativo da disponibilidade do ferro que é necessário para a hematopoese. Assim, espera-se que uma redução na produção de hepcidina seja benéfica para o tratamento de anemia. A inibição de PHD pode, também, ser útil quando usada em conjunto com outros tratamentos para anemia, incluindo suplementação com ferro e/ou eritropoietina exógena. Estudos de mutações no gene de PHD2 que ocorrem naturalmente na população humana fornecem evidência adicional para o uso de inibidores de PHD para tratar anemia. Dois relatos recentes mostraram que pacientes com mutações disfuncionais no gene de PHD2 apresentam eritrocitose aumentada e hemoglobina sanguínea elevada (Percy et al., 2007, *PNAS*, 103(3):654-59; Al-Sheikh et al., 2008, *Blood Cells Mol Dis.*, 40:160-65). Além disso, um inibidor de PHD de molécula pequena foi avaliado em voluntários saudáveis e pacientes com doença renal crônica (pedido de patente US2006/0276477, 7 de dezembro de 2006). A eritropoietina plasmática aumentou de uma forma dependente da dose e as concentrações de

hemoglobina no sangue aumentaram nos pacientes com doença renal crônica.

[009] A adaptação metabólica e a preservação dos tecidos são prejudicadas pela isquemia.

[010] Os inibidores de PHD aumentam a expressão de genes que levam a alterações no metabolismo que são benéficas sob condições isquêmicas (Semenza, 2007, *Biochem J.*, 405:1-9). Muitos dos genes que codificam enzimas envolvidas na glicólise anaeróbica são regulados pelo HIF e a glicólise é aumentada pela inibição da PHD (Shaw, supra). Genes-alvo de HIF conhecidos nesta rota incluem, mas não se limitam a: GLUT-1 (Ebert et al., supra), hexoquinase, fosfoglicerato quinase 1, lactato desidrogenase (Firth et al., supra), piruvato desidrogenase quinase-1 (Kim et al., supra; Papandreou et al., supra). A piruvato desidrogenase quinase-1 suprime a entrada do piruvato no ciclo de Krebs. O HIF media uma mudança na expressão dos citocromos envolvidos no transporte de elétrons na mitocôndria (Fukuda et al., 2007, *Cell*, 129(1):111-22). Esta alteração na composição do citocromo otimiza a eficiência na produção de ATP sob condições hipóxicas e reduz a produção de subprodutos de fosforilação oxidativa prejudiciais, como peróxido de hidrogênio e superóxido. Com a exposição prolongada à hipóxia, o HIF leva à autofagia da mitocôndria, resultando em uma redução em sua quantidade (Zhang H et al., 2008, *J Biol Chem.* 283: 10892-10903). Esta adaptação à hipóxia crônica reduz a produção de peróxido e superóxido de hidrogênio, enquanto a célula depende da glicólise para produzir energia. Uma resposta adaptativa adicional produzida pela elevação de HIF é a regulação positiva de fatores de sobrevivência da célula. Esses fatores incluem: fator de crescimento similar à insulina (IGF) 2, proteína de ligação a IGF 2 e 3 (Feldser et al., 1999, *Cancer Res.* 59:3915–18). O acúmulo global de HIF sob condições hipóxicas governa uma regulação positiva adaptati-

va da glicólise, uma redução na fosforilação oxidativa que resulta em uma redução na produção de peróxido de hidrogênio e superóxido, otimização da fosforilação oxidativa que protege as células contra a lesão isquêmica. Dessa forma, espera-se que os inibidores de PHD sejam úteis na preservação de órgãos e tecidos para transplante (Bernhardt et al., 2007, *Methods Enzymol.*, 435:221-45). Embora o benefício possa ser obtido pela administração de inibidores de PHD antes da coleta dos órgãos para o transplante, a administração de um inibidor ao órgão/tecido após a coleta, durante o armazenamento (por exemplo, solução de cardioplegia) ou após o transplante pode, também, ter benefício terapêutico.

[011] Espera-se que os inibidores de PHD sejam eficazes na preservação do tecido na isquemia regional e/ou hipóxia. Isto inclui isquemia/hipóxia associada com, entre outros: angina, isquemia miocárdica, derrame, isquemia do músculo esquelético. Há várias linhas de evidências experimentais que suportam o conceito da inibição de PHD e subsequente elevação de HIF como um método útil para preservar o tecido isquêmico. Foi demonstrado recentemente que o pré-condicionamento isquêmico é um fenômeno dependente de HIF (Cai et al., 2008, *Cardiovasc Res.*, 77(3):463-70). O pré-condicionamento isquêmico é um fenômeno bem conhecido, pelo qual curtos períodos de hipóxia e/ou isquemia protegem o tecido de períodos subsequentes mais longos de isquemia (Murry et al., 1986, *Circulation*, 1986 74(5):1124-36; Das et al., 2008, *IUBMB Life*, 60(4):199-203). Sabe-se que o pré-condicionamento isquêmico ocorre em humanos assim como em animais experimentais (Darling et al., 2007, *Basic Res Cardiol.*, 102(3):274-8; Kojima I et al., 2007, *J Am Soc Nephrol.*, 18:1218-26). Embora o conceito de pré-condicionamento seja mais conhecido por seus efeitos protetores ao coração, ele também se aplica a outros tecidos, incluindo, mas não se limitando a: fígado, músculo esquelético,

pulmões, rins, intestino e cérebro (Pasupathy et al., 2005, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 29:106-15; Mallick et al., 2004, *Dig Dis Sci.*, 49(9):1359-77). Evidências experimentais para os efeitos protetores teciduais da inibição de PHD e elevação de HIF foram obtidas em vários modelos animais incluindo: supressão (knock out) de linhagem germinativa de PHD1, que conferiu ao músculo esquelético proteção contra lesão isquêmica (Aragonés et al., 2008, *Nat Genet.*, 40(2):170-80), silenciamento de PHD2 através do uso de siRNA, que protegeu o coração contra lesão isquêmica (Natarajan et al., 2006, *Circ Res.*, 98(1):133-40), inibição de PHD pela administração de monóxido de carbono, que protegeu o miocárdio contra lesão isquêmica (Chin et al., 2007, *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.*, 104(12):5109-14), hipóxia no cérebro, que aumentou a tolerância à isquemia (Bernaudin et al., 2002, *J Cereb Blood Flow Metab.*, 22(4):393-403). Além disso, inibidores de pequenas moléculas de PHD protegem o cérebro nos modelos experimentais de derrame (Siddiq et al., 2005, *J Biol Chem.*, 280(50):41732-43). Além disso, a regulação positiva de HIF também mostrou proteger o coração de camundongos diabéticos, em que os resultados são geralmente piores (Natarajan et al., 2008, *J Cardiovasc Pharmacol.*, 51(2):178-187). Efeitos protetores teciduais podem, também, ser observados na doença de Buerger, doença de Raynaud, e acrocianose.

[012] A redução da dependência do metabolismo aeróbico através do ciclo de Krebs na mitocôndria e um aumento da dependência da glicólise anaeróbica produzida pela inibição de PHD pode ter efeitos benéficos em tecidos normóxicos. É importante observar que também foi mostrado que a inibição de PHD eleva HIF sob condições normóxicas. Desta forma, a inibição de PHD produz uma pseudo hipóxia associada com a resposta hipóxica que é iniciada através de HIF, mas com a oxigenação do tecido permanecendo normal. Pode-se

também esperar que a alteração do metabolismo produzida pela inibição de PHD forneça um paradigma de tratamento para o diabetes, obesidade e transtornos relacionados, incluindo comorbidades.

[013] Globalmente, o conjunto das alterações na expressão gênica produzidas pela inibição de PHD reduz a quantidade de energia gerada por unidade de glicose e estimulará o corpo a queimar mais gordura para manter o balanço energético. Os mecanismos para o aumento na glicólise são discutidos acima. Outras observações ligam a resposta hipóxica aos efeitos que são esperados como sendo benéficos para o tratamento de diabetes e obesidade. Desta forma, o treinamento em altas altitudes é bem conhecido por reduzir a gordura corporal (Armellini et al., 1997, *Horm Metab Res.*, 29(9):458-61). Hipóxia e miméticos de hipóxia, como desferrioxamina, mostraram evitar a diferenciação dos adipócitos (Lin et al., 2006, *J Biol Chem.*, 281(41):30678-83; Carrière et al., 2004, *J Biol Chem.*, 279(39):40462-69). O efeito é reversível pelo retorno às condições normóxicas. A inibição da atividade de PHD durante os estágios iniciais da adipogênese inibe a formação de novos adipócitos (Floyd et al., 2007, *J Cell Biochem.*, 101:1545-57). Hipóxia, cloreto de cobalto e desferrioxamina elevaram HIF e inibiram a transcrição do receptor de hormônio PPAR gama 2 nuclear (Yun et al., 2002, *Dev Cell.*, 2:331-41). Como PPAR gama 2 é um importante sinal para a diferenciação dos adipócitos, pode-se esperar que a inibição de PHD iniba a diferenciação dos adipócitos. Estes efeitos foram mostrados sendo mediados pelo gene regulado por HIF, DEC1/Stra13 (Yun et al., *supra*).

[014] Demonstrou-se que os inibidores de pequenas moléculas de PHD têm efeitos benéficos em modelos animais de diabetes e obesidade (Intl. Pat. Appl. Publ. WO2004/052284, June 24, 2004; WO2004/052285, 24 de junho de 2004). Dentre os efeitos demonstrados para os inibidores de PHD em modelos de obesidade induzida por

dieta em camundongos, camundongos db/db e ratos Zucker fa/fa estavam a redução de: concentração da glicose sanguínea, massa gorda nas áreas de gordura abdominal e visceral, hemoglobina A1c, triglicérides plasmáticos, peso corporal, assim como alterações nos biomarcadores de doenças estabelecidos, tais como aumentos nos níveis de adrenomedulina e leptina. A leptina é um produto gênico-alvo de HIF conhecido (Grosfeld et al., 2002, J Biol Chem., 277(45):42953-57). Demonstrou-se que os produtos gênicos envolvidos no metabolismo das células de gordura são regulados pela inibição de PHD de maneira dependente de HIF (Intl. Pat. Appl. Publ. WO2004/052285, supra). Eles incluem apolipoproteína A-IV, acil CoA tioesterase, carnitina acetil transferase, e proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP)-1.

[015] Espera-se que os inibidores de PHD sejam terapêuticamente úteis como estimulantes da vasculogênese, angiogênese, e arteriogênese. Estes processos estabelecem ou restauram o fluxo sanguíneo e a oxigenação aos tecidos sob condições de isquemia e/ou hipóxia (Semenza et al., 2007, J Cell Biochem., 102:840-47; Semenza, 2007, Exp Physiol., 92(6):988-91). Demonstrou-se que o exercício físico aumenta o HIF-1 e o fator de crescimento endotelial vascular em modelos animais experimentais e em seres humanos (Gustafsson et al. 2001, Front Biosci., 6: D75-89) e, conseqüentemente, aumenta o número de vasos sanguíneos no músculo esquelético. O VEGF é um produto gênico alvo de HIF conhecido que é um acionador fundamental da angiogênese (Liu et al., supra). Embora a administração de várias formas de ativadores do receptor de VEGF seja um potente estímulo para a angiogênese, os vasos sanguíneos que resultam desta potencial forma de terapia são passíveis de vazar. Considera-se que isto limita a potencial utilidade de VEGF para o tratamento de transtornos de liberação de oxigênio. A expressão aumentada de um único

fator angiogênico pode não ser suficiente para a vascularização funcional (Semenza, 2007, *supra*). A inibição de PHD oferece uma vantagem potencial sobre outras terapias angiogênicas, pelo fato de estimular uma expressão controlada de múltiplos fatores de crescimento angiogênicos de maneira dependente de HIF, incluindo, mas não se limitando a: fator de crescimento placentário (PLGF), angiopoietina-1 (ANGPT1), angiopoietina-2 (ANGPT2), fator de crescimento derivado de plaqueta beta (PDGFB) (Carmeliet, 2004, *J Intern Med.*, 255:538-61; Kelly et al., 2003, *Circ Res.*, 93:1074-81) e fator derivado de célula do estroma 1 (SDF-1) (Ceradini et al., 2004, *Nat Med.*, 10(8):858-64). A expressão de angiopoietina-1 durante a angiogênese produz vasos sanguíneos resistentes a vazamentos, ao contrário dos vasos produzidos pela administração de VEGF por si só (Thurston et al., 1999, *Science*, 286:2511-14; Thurston et al., 2000, *Nat Med.*, 6(4):460-3; Elson et al., 2001, *Genes Dev.*, 15(19):2520-32). O fator derivado de célula do estroma 1 (SDF-1) foi mostrado como sendo crítico para o processo de recrutamento de células progenitoras endoteliais para os locais de lesão tecidual. A expressão de SDF-1 aumentou a adesão, migração e residência de células progenitoras positivas para CXCR4 circulantes no tecido isquêmico. Além disso, a inibição de SDF-1 no tecido isquêmico ou bloqueio de CXCR4 nas células circulantes evita o recrutamento de células progenitoras para os locais de lesão (Ceradini et al., 2004, *supra*; Ceradini et al., 2005, *Trends Cardiovasc Med.*, 15(2):57-63). É importante notar que o recrutamento de células progenitoras endoteliais para locais de lesão é reduzido em camundongos mais velhos, e isto é corrigido por intervenções que aumentam o HIF no local da lesão (Chang et al., 2007, *Circulation*, 116(24):2818-29). A inibição de PHD oferece a vantagem não apenas de aumentar a expressão de vários fatores angiogênicos, mas também uma coordenação na sua expressão ao longo do processo de angiogênese e recrutamento de

células progenitoras endoteliais ao tecido isquêmico.

[016] Evidências para a utilidade de inibidores de PHD como terapias pró-angiogênicas são fornecidas pelas seguintes observações. Foi demonstrado que a superexpressão de HIF mediada por adenovírus induz angiogênese em tecido não isquêmico de um animal adulto (Kelly et al., 2003, *Circ Res.*, 93(11):1074-81), fornecendo evidências de que as terapias que elevam o HIF, como a inibição de PHD, induzirão angiogênese. Demonstrou-se que o fator de crescimento placentário (PLGF), que também é um gene-alvo de HIF, desempenha um papel crítico na angiogênese em tecido isquêmico (Carmeliet, 2004, *J Intern Med.*, 255(5):538-61; Luttun et al., 2002, *Ann N Y Acad Sci.*, 979:80-93). Os potentes efeitos pró-angiogênicos das terapias que elevam HIF foram demonstrados através da superexpressão de HIF no músculo esquelético (Pajusola et al., 2005, *FASEB J.*, 19(10):1365-7; Vincent et al., 2000, *Circulation*, 102:2255-61) e no miocárdio (Shyu et al., 2002, *Cardiovasc Res.*, 54:576-83). O recrutamento de células progenitoras endoteliais para o miocárdio isquêmico pelo gene-alvo de HIF, SDF-1, também foi demonstrado (Abbott et al., 2004, *Circulation*, 110(21):3300-05). Estes achados suportam o conceito geral de que os inibidores de PHD serão eficazes na estimulação da angiogênese no ambiente da isquemia tecidual, particularmente, isquemia muscular. Espera-se que a angiogênese terapêutica produzida pelos inibidores de PHD seja útil na restauração do fluxo sanguíneo aos tecidos e, portanto, no tratamento de doenças, incluindo, mas não se limitando a angina pectoris, isquemia e infarto do miocárdio, doença isquêmica periférica, claudicação, úlceras gástricas e duodenais, colite ulcerativa, e doença inflamatória intestinal.

[017] PHD e HIF desempenham um papel central no reparo e regeneração tecidual incluindo cura de ferimentos e úlceras. Estudos recentes demonstraram uma expressão aumentada de todas as três

PHDs nos locais de lesão em camundongos com idade avançada, com uma resultante redução no acúmulo de HIF (Chang et al., supra). Desta forma, a elevação de HIF em camundongos com idade avançada pela administração de desferrioxamina aumentou o grau de cura de ferimentos de volta para os níveis observados em camundongos jovens. De modo similar, em um modelo de camundongo diabético, a elevação de HIF foi suprimida em comparação aos parceiros de ninhada não diabéticos (Mace et al., 2007, *Wound Repair Regen.*, 15(5):636-45). A administração tópica de cloreto de cobalto, um mimético de hipóxia, ou superexpressão de HIF murino que não tem o domínio de degradação dependente de oxigênio e, assim, fornece uma forma constitutivamente ativa de HIF, resultou em aumento de HIF no local da lesão, aumento da expressão de genes alvos de HIF, como VEGF, Nos2, e Hmox1, e aceleração da cura de ferimentos. O efeito benéfico da inibição de PHD não está restrito à pele e, recentemente, foi demonstrado que inibidores de pequenas moléculas de PHD fornecem benefício em um modelo de camundongo para colite (Robinson et al., 2008, *Gastroenterology*, 134(1):145-55).

[018] Espera-se que a inibição de PHD que resulta no acúmulo de HIF aja por pelo menos quatro mecanismos para contribuir para cura acelerada e mais completa de ferimentos: 1) proteção do tecidos prejudicados por hipóxia e/ou isquemia, 2) estimulação de angiogênese para estabelecer ou restaurar o fluxo sanguíneo adequado ao local, 3) recrutamento de células progenitoras endoteliais para os locais de ferimento, 4) estimulação da liberação de fatores de crescimento que estimulam especificamente a cura e regeneração.

[019] O fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) humano recombinante é comercializado como becaplermina (Regranex™) e foi aprovado pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos da América para "Tratamento de úlceras neuropáticas diabéti-

cas nas extremidades inferiores, que se estendem para o tecido subcutâneo ou além dele, e que têm suprimento de sangue adequado". A becaplermina se mostrou eficaz na aceleração da cura de ferimentos em pacientes diabéticos (Steed, 2006, *Plast Reconstr Surg.*, 117(7 Suppl):143S-149S; Nagai et al., 2002, *Expert Opin Biol Ther.*, 2(2):211-8). Como PDGF é um alvo do gene de HIF (Schultz et al., 2006, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 290(6):H2528-34; Yoshida et al., 2006, *J Neurooncol.*, 76(1):13-21), espera-se que a inibição de PHD aumente a expressão de PDGF endógeno e produza um efeito similar ou mais benéfico do que aqueles produzidos apenas com becaplermina. Estudos em animais mostraram que a aplicação tópica de PDGF resulta em aumento das quantidades de DNA, proteínas, e hidróxiprolina da ferida; formação de granulação e tecido epidérmico mais espessos; e aumento da repopulação celular dos locais com lesões. O PDGF exerce um efeito local sobre o aumento da formação de novos tecidos conjuntivos. Espera-se que a eficácia da inibição de PHD seja maior que a produzida pela becaplermina devido aos efeitos protetores do tecido e pró-angiogênicos adicionais mediados por HIF.

[020] Espera-se que os efeitos benéficos da inibição de PHD se estendam não apenas para a cura acelerada de ferimentos na pele e cólon, mas também para a cura de outros danos ao tecido, incluindo, mas não se limitando a úlceras gastrointestinais, substituições de enxerto de pele, queimaduras, ferimentos crônicos e ulceração por congelamento.

[021] As células-tronco e células progenitoras são encontradas em nichos hipóxicos no corpo e a hipóxia regula sua diferenciação e o destino da célula (Simon et al., 2008, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 9:285-96). Desta forma, os inibidores de PHD podem ser úteis para manter as células-tronco e células progenitoras em um estado pluripotente e para direcionar a diferenciação para os tipos celulares desejados. As célu-

las-tronco podem ser úteis no cultivo e expansão de populações de células-tronco e podem manter as células em um estado pluripotente, enquanto que os hormônios e outros fatores são administrados às células para influenciar a diferenciação o destino da célula.

[022] Um uso adicional dos inibidores de PHD na área de terapia com células-tronco e células progenitoras refere-se ao uso dos inibidores de PHD para condicionar estas células para suportar o processo de implantação e gerar uma resposta adequada do corpo para tornar viável a implantação das células-tronco e células progenitoras (Hu et al., 2008, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 135(4):799-808). Mais especificamente, os inibidores de PHD podem facilitar a integração de células-tronco e atrair um suprimento de sangue apropriado para sustentar as células-tronco uma vez que elas estiverem integradas. Esta formação de vasos sanguíneos também funcionará para transportar hormônios e outros fatores liberados por estas células para o resto do corpo.

[023] Os inibidores de vasos sanguíneos podem, também, ser úteis no tratamento de infecções (Peyssonnaud et al., 2005, *J Invest Dermatol.*, 115(7):1806-15; Peyssonnaud et al., 2008 *J Invest Dermatol.*, 2008 Aug; 128(8):1964-8). Foi demonstrado que a elevação de HIF aumenta a resposta imune inata à infecção em fagócitos e em queratinócitos. Os fagócitos nos quais o HIF está elevado mostram aumento da atividade bactericida, aumento da produção de óxido nítrico e aumento do peptídeo anti-bacteriano catelicidina expresso. Estes efeitos podem, também, ser úteis no tratamento de infecções geradas por queimaduras.

[024] Também foi mostrado que o HIF está envolvido no crescimento e cura dos ossos (Pfander D et al., 2003 *J Cell Sci.*, 116(Pt 9):1819-26., Wang et al., 2007 *J Clin Invest.*, 17(6):1616-26.) e pode, portanto, ser usado para curar ou evitar fraturas. O HIF estimula a glicólise para gerar energia para permitir a síntese de matriz extracelular

dos condrócitos da epífise em um ambiente hipóxico. O HIF também desempenha um papel ao levar à liberação de VEGF e angiogênese no processo de cura dos ossos. O crescimento dos vasos sanguíneos no osso em crescimento ou em cura pode ser a etapa limitante da taxa no processo.

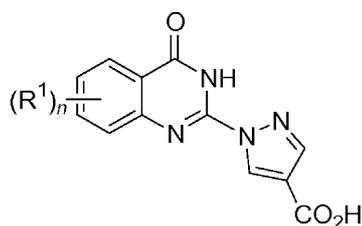
[025] Certas moléculas pequenas com atividades antagonistas de prolil hidroxilase foram descritas na literatura. Estes incluem, mas não se limitam a, certos derivados de imidazo[1,2-a]piridina (Warshakoon et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5598-601), derivados de piridina substituída (Warshakoon et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5616-20), certas pirazolopiridinas (Warshakoon et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5687-90), certos derivados de glicina bicíclica heteroaromática N-substituída (Intl. Pat. Appl. Publ. WO2007/103905, 13 de setembro de 2007), compostos à base de quinolina (Intl. Pat. Appl. Publ. WO2007/070359, 21 de junho de 2007), certos derivados de glicina pirimidinatriona N-substituída (Intl. Pat. Appl. Publ. WO2007/150011, 27 de dezembro de 2007), compostos substituídos de arila ou heteroarila amida (U.S. Pat. Appl. Publ. No.: US 2007/0299086, 27 de dezembro de 2007), e 4-hidróxi pirimidina-5-carboxamidas substituídas (Intl. Pat. Appl. Publ. WO2009/117269, 24 de setembro de 2009).

[026] Entretanto, permanece a necessidade por potentes moduladores de prolil hidroxilase, com propriedades farmacêuticas desejáveis. Descobriu-se que certos derivados de quinazolinona, no contexto da presente invenção, têm atividade moduladora da prolil hidroxilase.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[027] A presente invenção refere-se a compostos que são úteis como inibidores de PHD. Os compostos da presente invenção têm a fórmula geral (I),

Fórmula (I)



[028] sendo que:

[029]  $n$  é de 0 a 3

[030]  $R^1$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $-C_{1-4}$ alquila,  $-C_{1-4}$ alquinila,  $-C_{1-4}$ alquenila opcionalmente substituída com halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $S(O)CF_3$ ,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)N-R^c$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OC_{1-4}$ alquila,  $-SC_{1-4}$ alquila,  $-S(O)-C_{1-4}$ alquila,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila,  $-S-R^c$ ,  $-S(O)-R^c$ ,  $-SO_2-R^c$ ,  $-SO_2N-R^c$ ,  $-O-R^c$ ,  $-NR^aR^b$ , 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol, benzila, bifenila opcionalmente substituída com um ou mais membros  $R^d$ , benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais membros  $R^d$ , fenila ou heteroarila monocíclica opcionalmente substituída com um ou mais membros  $R^d$ ,  $-C_{3-8}$ cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais membros  $R^d$ ,  $-C_{3-8}$ heterocicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais membros  $R^c$ , sendo que dois grupos  $R^1$  adjacentes podem ser ligados para formar um anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído e opcionalmente contendo um ou mais dentre O, S ou N;

[031]  $R^a$  e  $R^b$  são independentemente selecionados do grupo formado por H,  $C_{1-4}$ alquila,  $-C(O)C_{1-4}$ alquila,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)NH-R^c$ ,  $-SO_2-R^c$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila, fenila opcionalmente substituída com  $R^d$ , benzila opcionalmente substituída com  $R^d$  ou anel de heteroarila monocíclica opcionalmente substituído com  $R^d$ ; ou  $R^a$  e  $R^b$  podem ser tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, para formar um anel de heterocicloalquila monocíclica opcionalmente substituído contendo um ou mais dentre O, S ou N;

[032]  $R^c$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em  $-C_{3-8}$ cicloalquila,  $-C_{3-8}$ heterocicloalquila, bifenila, fenila opcionalmente substituída com um ou mais membros  $R^d$ , benzila opcionalmente substituída com  $R^d$ , naftila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftila, e piridila opcionalmente substituída com um ou mais membros  $R^d$ ;

[033]  $R^d$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halo, -OH,  $-C_{1-4}$ alquila,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila, -CN, ou  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OC_{1-4}$ alquila,  $-C(O)NH_2$ , -O-fenila e -O-benzila;

[034] e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[035] As formas isoméricas dos compostos de fórmula (I), e de seus sais farmacologicamente aceitáveis são abrangidas na presente invenção, e referência a uma destas formas isoméricas refere-se a pelo menos uma destas formas isoméricas. Um versado na técnica reconhecerá que compostos de acordo com esta invenção podem existir, por exemplo, em uma única forma isomérica enquanto que outros compostos podem existir sob a forma de uma mistura regioisomérica.

[036] A invenção refere-se também a sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos farmacologicamente aceitáveis e metabólitos farmacologicamente ativos dos compostos da fórmula (I). Em certas modalidades preferenciais, o composto de fórmula (I) é um composto selecionado a partir das espécies descritas ou exemplificadas na descrição detalhada abaixo.

[037] Em um outro aspecto geral, a invenção refere-se a composições farmacêuticas, cada qual compreendendo: (a) uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, pró-droga farmacologicamente aceitável ou metabólito farmacologicamente ativo do mesmo, e (b) um excipiente farmacologicamente aceitável.

[038] Em um outro aspecto geral, a invenção refere-se a um mé-

todo para tratamento de um indivíduo que sofra de, ou que tenha sido diagnosticado com, uma doença, um transtorno ou um problema médico mediado pela atividade de uma enzima prolil hidroxilase, compreendendo a administração, ao indivíduo precisando de tal tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, um pró-fármaco farmacologicamente aceitável ou um metabólito farmacologicamente ativo do mesmo.

[039] Em certas modalidades preferenciais do método da invenção, a doença, transtorno, ou problema médico são selecionados a partir de: anemia, transtornos vasculares, transtornos metabólicos, e cura de ferimentos.

[040] Modalidades, características e vantagens adicionais da invenção ficarão evidentes a partir da descrição detalhada apresentada a seguir, e por meio da prática da invenção.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[041] A invenção podem ser compreendida mais completamente por referência à descrição apresentada a seguir, incluindo o seguinte glossário de termos e os exemplos na conclusão. Por uma questão de brevidade, as descrições das publicações, inclusive patentes, citadas neste relatório descritivo estão aqui incorporadas a título de referência.

[042] Para uso na presente invenção, os termos "incluindo", "contendo" e "compreendendo" são usados na presente invenção em seu sentido aberto e não limitador.

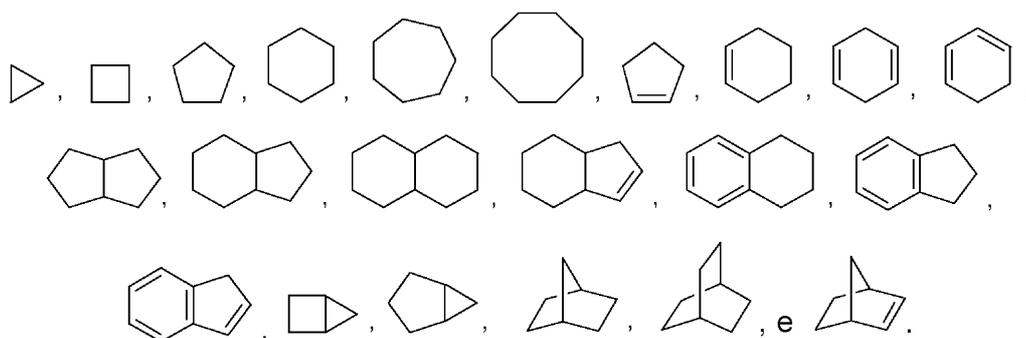
[043] O termo "alquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono na cadeia. Os exemplos de grupos alquila incluem metila (Me, que pode, também, ser estruturalmente representada pelo símbolo "/"), etila (Et), n-propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, ter-butila (tBu), pentila, isopentila, ter-pentila, hexila, isoexila e grupos que, à luz da técnica e dos ensinamentos aqui fornecidos seriam considerados equivalentes a qual-

quer um dos exemplos anteriormente mencionados.

[044] O termo "alquenila" refere-se a um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tendo de 2 a 12 átomos de carbono na cadeia. (A ligação dupla do grupo alquenila é formada por dois átomos de carbono  $sp^2$  hibridizados.) Os grupos alquenila ilustrativos incluem prop-2-enila, but-2-enila, but-3-enila, 2-metilprop-2-enila, hex-2-enila e similares.

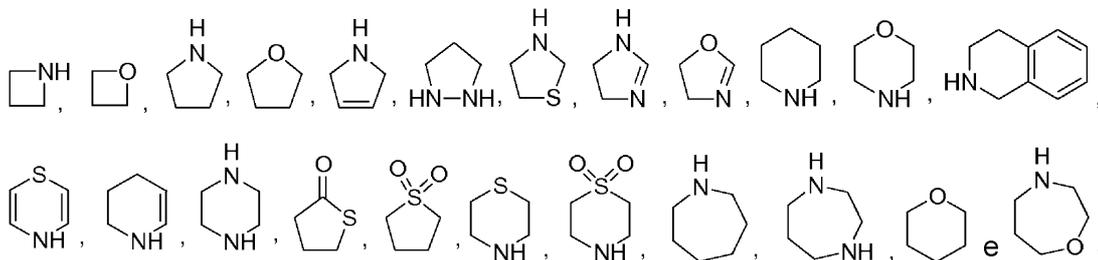
[045] O termo "alquinila" refere-se a um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tendo de 2 a 12 átomos de carbono na cadeia. (A ligação tripla do grupo alquinila é formada por dois átomos de carbono  $sp$  hibridizados.) Os grupos alquinila ilustrativos incluem prop-2-inila, but-2-inila, but-3-inila, 2-metilbut-2-inila, hex-2-inila e similares.

[046] O termo "cicloalquila" refere-se a um carbociclo saturado ou parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fundido, ou espiro policíclico tendo de 3 a 12 átomos de anel por carbociclo. Os exemplos ilustrativos de grupos cicloalquila incluem as seguintes entidades, sob a forma de porções adequadamente ligadas:

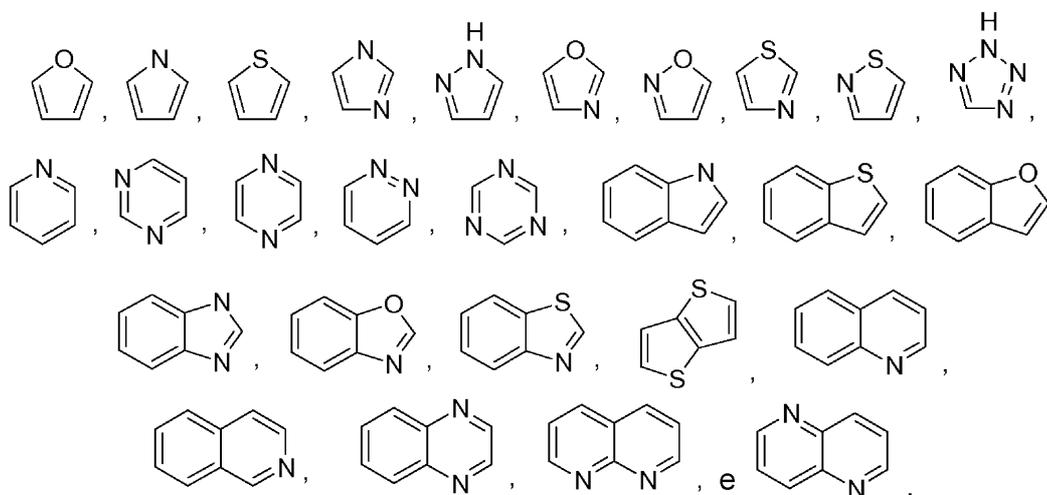


[047] O termo "heterocicloalquila" refere-se a uma estrutura de anel monocíclico que é saturado ou parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fundido, e tem de 3 a 8 átomos de anel por estrutura de anel selecionada de átomos de carbono, e até dois heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. A estrutura de anel pode, opcionalmente, conter até dois grupos oxo em membros de anel de enxofre. As entidades ilustrativas, sob a forma de porções adequadas,

mente ligadas, incluem:



[048] O termo "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático monocíclico, bicíclico fundido, ou policíclico fundido aromático (estrutura de anel tendo átomos de anel selecionados de átomos de carbono e até quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre) tendo de 3 a 12 átomos de anel por heterociclo. Os exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem as seguintes entidades, sob a forma de porções adequadamente ligadas:



[049] Os versados na técnica reconhecerão que as espécies de grupos cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila mencionados ou ilustrados acima não são exaustivos, e que espécies adicionais no escopo desses termos definidos podem, também, ser selecionadas.

[050] O termo "halogênio" representa cloro, flúor, bromo ou iodo. O termo "halo" representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

[051] O termo "substituído" significa que o grupo ou a porção especificado apresenta um ou mais substituintes. O termo "não substituído" significa que o grupo especificado não apresenta

quaisquer substituintes. O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo especificado é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes. Quando o termo "substituído" é usado para descrever um sistema estrutural, a substituição destina-se a ocorrer em qualquer posição do sistema permitida pela valência. Nos casos em que uma porção ou grupo especificado não é expressamente observado como sendo opcionalmente substituído ou substituído com qualquer substituinte especificado, compreende-se que esse tipo de porção ou grupo se destina a ser não substituído.

[052] Qualquer fórmula aqui apresentada se destina a representar compostos com estruturas representadas pela fórmula estrutural, bem como certas variações ou formas. Em particular, os compostos de qualquer fórmula aqui apresentada podem ter centros assimétricos e, portanto, existir em diferentes formas enantioméricas. Todos os isômeros e estereoisômeros ópticos dos compostos da fórmula geral, e misturas dos mesmos, são considerados dentro do escopo da fórmula. Assim, qualquer fórmula aqui apresentada se destinam a representar um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, um ou mais formas atropisoméricas e misturas dos mesmos. Além disso, certas estruturas podem existir como isômeros geométricos (isto é, isômeros *cis* e *trans*), como tautômeros, ou como atropisômeros. Adicionalmente, qualquer fórmula aqui apresentada se destina a abranger hidratos, solvatos e polimorfos desses compostos, bem como misturas dos mesmos.

[053] Adicionalmente, qualquer fórmula aqui apresentada se destina a representar também hidratos, solvatos, e polimorfos destes compostos, e misturas dos mesmos, ainda que tais formas não estejam explicitamente mencionadas. Determinados compostos de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidos como solvatos. Os solvatos incluem os formados a

partir da interação ou complexação de compostos da invenção com um ou mais solventes, em solução ou como um sólido ou forma cristalina. Em algumas modalidades, o solvente é água e, então, os solvatos são hidratos. Além disso, determinados compostos da fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) podem ser obtidos como co-cristais. Em certas modalidades da invenção, os compostos da fórmula (I) foram obtidos em uma forma cristalina. Em outras modalidades, as formas cristalinas dos compostos da fórmula (I) tinham natureza cúbica. Em outras modalidades, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) foram obtidos em uma forma cristalina. Em ainda outras modalidades, os compostos da fórmula (I) foram obtidos em uma de várias formas polimórficas, como uma mistura de formas cristalinas, como uma forma polimórfica, ou como uma forma amorfa. Em outras modalidades, os compostos da fórmula (I) se convertem em solução entre uma ou mais formas cristalinas e/ou formas polimórficas.

[054] Para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas aqui apresentadas não estão qualificadas com o termo "cerca de". Deve-se compreender que, se o termo "cerca de" for usado explicitamente ou não, toda e qualquer quantidade aqui apresentada destina-se a referir-se ao valor real fornecido, destinando-se também a se referir à aproximação a esse valor fornecido que seria razoavelmente inferida com base na técnica, incluindo equivalentes e aproximações devido às condições experimentais e/ou de medição para esse valor fornecido. Sempre que um rendimento for apresentado como porcentagem, esse rendimento refere-se a uma massa da entidade para a qual o rendimento é dado, com respeito à quantidade máxima da mesma entidade que poderia ser obtida sob condições estequiométricas específicas. As concentrações que são fornecidas como porcentagens se referem a razões entre massas, ex-

ceto onde indicado em contrário.

[055] A referência a uma entidade química na presente invenção corresponde a uma referência a qualquer um dentre: (a) a forma realmente recitada dessa entidade química, e (b) qualquer uma das formas dessa entidade química no meio em que o composto estiver sendo considerado, ao ser nomeado. Por exemplo, a referência na presente invenção a um composto como R-COOH, abrange a referência a qualquer um dentre, por exemplo, R-COOH<sub>(s)</sub>, R-COOH<sub>(sol)</sub> e R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub>. Neste exemplo, R-COOH<sub>(s)</sub> refere-se ao composto sólido, como poderia estar por exemplo em um tablete ou outra composição ou preparação farmacêutica sólida, R-COOH<sub>(sol)</sub> refere-se à forma indissociada do composto em um solvente, e R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub> refere-se à forma dissociada do composto em um solvente, como a forma dissociada do composto em um ambiente aquoso, se essa forma dissociada deriva de R-COOH, de um sal da mesma, ou de qualquer outra entidade que resulte em R-COO<sup>-</sup> mediante dissociação no meio sendo considerado. Em outro exemplo, uma expressão como "expor uma entidade ao composto da fórmula R-COOH" refere-se à exposição dessa entidade à forma, ou às formas, do composto R-COOH que existe, ou existem, no meio em que essa exposição ocorre. Em ainda um outro exemplo, uma expressão como "reagir uma entidade com um composto de fórmula R-COOH" refere-se à reação de (a) essa entidade em uma ou mais formas quimicamente relevantes dessa entidade que existe no meio em que essa reação ocorre, com (b) uma ou mais formas quimicamente relevantes do composto R-COOH que existe no meio em que essa reação ocorre. Nesse sentido, se essa entidade estiver, por exemplo, em um ambiente aquoso, compreende-se que o composto R-COOH está nesse mesmo meio e, portanto, a entidade está sendo exposta a espécies como R-COOH<sub>(aq)</sub> e/ou R-COO<sup>-</sup><sub>(aq)</sub>, em que o subscrito "(aq)" corresponde a "aquoso" de acordo com seu significado con-

vencional em química e bioquímica. Um grupo funcional de ácido carboxílico foi escolhido nestes exemplos de nomenclatura, porém esta escolha não se destina a ser uma limitação, sendo meramente uma ilustração. Deve-se compreender que exemplos análogos podem ser obtidos em termos de outros grupos funcionais incluindo, mas não se limitando a, hidroxila, membros de nitrogênio básico como aqueles em aminas, e qualquer outro grupo que interaja ou se transforme de acordo com modos conhecidos no meio que contém o composto. Essas interações e transformações incluem, mas não se limitam a, dissociação, associação, tautomerismo, solvólise, inclusive hidrólise, solvatação, inclusive hidratação, protonação e desprotonação.

[056] Em outro exemplo, um composto zwitteriônico é abrangido aqui recorrendo-se um composto que é conhecido por formar um zwitterion, ainda que isto não esteja explicitamente mencionado na sua forma zwitteriônica. Termos como zwitterion, zwitterions, e seu(s) composto(s) zwitteriônico(s) sinônimo(s) é(são) nomes padrão aceitos pela IUPAC que são bem conhecidos e fazem parte dos grupos padrão de nomes científicos definidos. Nesse sentido, o nome zwitterion é atribuído à identificação de nome CHEBI: 27369 pelo dicionário de entidades químicas de interesse biológico (ChEBI) de entidades moleculares. Como é geralmente bem conhecido, um zwitterion ou composto zwitteriônico é um composto neutro que em cargas de unidade formais de sinal oposto. Algumas vezes estes compostos são chamados pelo termo "sais internos". Outras fontes referem-se a estes compostos como "íons dipolares", embora este último termo seja considerado por outras fontes como um nome inapropriado. Como um exemplo específico, ácido aminoetanoico (o aminoácido glicina) tem a fórmula  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ , e existe em alguns meios (nesse caso em meios neutros) sob a forma do zwitterion  $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ . Os zwitterions, compostos zwitteriônicos, sais internos e íons dipolares nos significados co-

nhecidos e bem estabelecidos destes termos estão dentro do escopo desta invenção, como seria apreciado pelos versados na técnica, em qualquer caso. Pelo fato de não haver necessidade de nomear toda e qualquer das modalidades que seriam reconhecidas pelos versados na técnica, nenhuma estrutura dos compostos zwitteriônicos que estão associadas com os compostos desta invenção são explicitamente fornecidas aqui. Entretanto, elas fazer parte das modalidades desta invenção. Nenhum exemplo adicional nesse sentido é fornecido aqui porque as interações e transformações em um dado meio que levam às várias formas de um dado composto são conhecidas por um versado na técnica.

[057] Qualquer fórmula aqui apresentada se destina, também, a representar tanto formas não identificadas como formas isotopicamente identificadas dos compostos. Os compostos isotopicamente identificados têm estruturas representadas pelas fórmulas aqui apresentadas, exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou um número de massa selecionados. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados aos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  e  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Esses compostos isotopicamente identificados são úteis em estudos metabólicos (de preferência com  $^{14}\text{C}$ ), estudos de cinética da reação (por exemplo, com  $^2\text{H}$  ou  $^3\text{H}$ ), técnicas de detecção ou formação de imagens [como tomografia por emissão de pósitrons (PET, ou positron emission tomography) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, ou single-photon emission computed tomography)] inclusive ensaios distribuição de medicamento ou substrato nos tecidos, ou no tratamento radioativo de pacientes. Em particular, um composto identificado como  $^{18}\text{F}$  ou  $^{11}\text{C}$  pode ser particularmente preferencial para es-

tudos de PET ou SPECT. Adicionalmente, a substituição com isótopos mais pesados, como deutério (isto é,  $^2\text{H}$ ) pode render certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo maior meia-vida in vivo ou redução nos requisitos de dosagem. Os compostos isotopicamente identificados dessa invenção e as profármacos dos mesmos podem geralmente ser preparados mediante a realização de procedimentos apresentados nos esquemas ou nos exemplos e nas preparações descritos a seguir, mediante a substituição de um reagente isotopicamente identificado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente identificado.

[058] A título de um primeiro exemplo sobre a terminologia de substituintes, se o substituinte  $S^1_{\text{exemplo}}$  for um dentre  $S_1$  e  $S_2$ , e o substituinte  $S^2_{\text{exemplo}}$  for um dentre  $S_3$  e  $S_4$ , essas atribuições se referem a modalidades desta invenção dadas de acordo com as escolhas  $S^1_{\text{exemplo}}$  é  $S_1$  e  $S^2_{\text{exemplo}}$  é  $S_3$ ,  $S^1_{\text{exemplo}}$  é  $S_1$  e  $S^2_{\text{exemplo}}$  é  $S_4$ ,  $S^1_{\text{exemplo}}$  é  $S_2$  e  $S^2_{\text{exemplo}}$  é  $S_3$ ,  $S^1_{\text{exemplo}}$  é  $S_2$  e  $S^2_{\text{exemplo}}$  é  $S_4$ , e equivalentes de cada uma dessas escolhas. A terminologia mais curta " $S^1_{\text{exemplo}}$  é uma dentre  $S_1$  e  $S_2$ , e  $S^2_{\text{exemplo}}$  é uma dentre  $S_3$  e  $S_4$ " é consequentemente usada na presente invenção por uma questão de brevidade, mas não como um modo de limitação. O primeiro exemplo anteriormente mencionado na terminologia de substituinte, que é declarado em termos genéricos, se destina a ilustrar as várias atribuições de substituinte aqui descritas. A convenção anteriormente mencionada e aqui apresentada para substituintes se estende, quando aplicável, a membros como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  e  $R^g$  e qualquer outro símbolo de substituinte genérico aqui usado.

[059] Além disso, quando mais de uma atribuição for dada a qualquer membro ou substituinte, as modalidades desta invenção compreendem os vários agrupamentos que podem ser feitos a partir das atribuições mencionadas, tomadas independentemente, bem co-

mo equivalentes das mesmas. A título de um segundo exemplo de terminologia de substituintes, se for aqui descrito que o substituinte  $S_{\text{exemplo}}$  é um dentre  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$ , essa listagem refere-se a modalidades desta invenção para as quais  $S_{\text{exemplo}}$  é  $S_1$ ,  $S_{\text{exemplo}}$  é  $S_2$ ,  $S_{\text{exemplo}}$  é  $S_3$ ,  $S_{\text{exemplo}}$  é um dentre  $S_1$  e  $S_2$ ,  $S_{\text{exemplo}}$  é um dentre  $S_1$  e  $S_3$ ,  $S_{\text{exemplo}}$  é um dentre  $S_2$  e  $S_3$ ,  $S_{\text{exemplo}}$  é um dentre  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$ , e  $S_{\text{exemplo}}$  é qualquer equivalente de cada uma dessas escolhas. A terminologia mais curta " $S_{\text{exemplo}}$  é um dentre  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$ " é conseqüentemente usada na presente invenção por uma questão de brevidade, mas não como um modo de limitação. O segundo exemplo anteriormente mencionado na terminologia de substituinte, que é declarado em termos genéricos, se destina a ilustrar as várias atribuições de substituinte aqui descritas. A convenção anteriormente mencionada e aqui apresentada para substituintes se estende, quando aplicável, a membros como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  e  $R^g$  e qualquer outro símbolo de substituinte genérico aqui usado.

[060] A nomenclatura " $C_{i-j}$ " com  $j > i$ , quando aplicada na presente invenção a uma classe de substituintes, destina-se a fazer referência a modalidades desta invenção para as quais todo e qualquer dentre o número de membros de carbono, de  $i$  a  $j$  inclusive  $i$  e  $j$ , é realizado independentemente. A título de exemplo, o termo  $C_{1-3}$  refere-se independentemente a modalidades que têm um membro de carbono ( $C_1$ ), modalidades que têm dois membros de carbono ( $C_2$ ), e a modalidades que têm três membros de carbono ( $C_3$ ).

[061] O termo  $C_{n-m}$  alquila refere-se a uma cadeia alifática, seja linear ou ramificada, com um número total  $N$  de membros de carbono na cadeia que satisfaz  $n \leq N \leq m$ , com  $m > n$ .

[062] Qualquer dissubstituinte aqui mencionado se destina a abranger as várias possibilidades de ligação quando for permitida mais de uma dessas possibilidades. Por exemplo, a referência ao dissubsti-

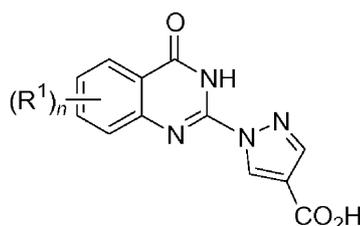
tuinte –A-B-, em que  $A \neq B$ , refere-se na presente invenção ao tipo de dissustituínte com A ligado a um primeiro elemento substituído e B ligado a um segundo elemento substituído, referindo-se também ao tipo de dissustituínte com A ligado a um segundo elemento substituído e B ligado ao primeiro elemento substituído.

[063] De acordo com as considerações interpretativas anteriormente mencionadas quanto a atribuições e nomenclatura, deve-se compreender que a referência explícita na presente invenção a um conjunto implica, quando for quimicamente significativo e exceto onde indicado em contrário, referência independente a modalidades desse conjunto, e faz referência a toda e qualquer das possíveis modalidades dos subconjuntos do conjunto explicitamente referenciado.

[064] As ilustrações químicas se destinam a representar as porções do composto contendo as orientações escritas.

[065] A presente invenção inclui o uso de compostos com a fórmula (I),

Fórmula (I)



[066] e ao uso dos compostos da fórmula (I) e composições farmacêuticas contendo estes compostos para tratar pacientes (seres humanos ou outros mamíferos) com transtornos relacionados à modulação da enzima prolil hidroxilase. A presente invenção inclui, também, métodos de preparo deste composto, composição farmacêutica, sal farmacêuticamente aceitável, pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, e metabólito farmacêuticamente ativos dos mesmos.

[067] Na presente invenção descrita pela fórmula (I), em que  $n$  é de 0 a 3 e  $R^1$  é, independentemente, halo, hidroxila, alquila, alquenila,

alquinila, alcóxi, tioalquila, alquil sulfóxido, alquil sulfona, anel alifático, aromático ou heterocíclico de 3 a 8 membros opcionalmente substituído, amino, alquilamino, alquil sulfonamida, aril sulfonamida, nitro, ciano,  $-SCF_3$ , fenóxi substituído, benzilóxi, biarila substituída, aril sulfona substituída, aril sulfóxido substituído, ou aril sulfonila substituída.

[068] Em modalidades preferenciais adicionais,  $n$  é de 1 a 2,  $R^1$  pode ser, independentemente, halo,  $C_{1-4}$ alquila com cadeia linear ou ramificada,  $C_{1-4}$ trifluoroalcóxi com cadeia linear ou ramificada,  $C_{1-4}$ trifluoroalquila com cadeia linear ou ramificada, ou  $C_{3-8}$ carbociclo monocíclico saturado ou parcialmente saturado.

[069] Em algumas outras modalidades, dois grupos  $R^1$  adjacentes podem ser unidos para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou insaturado com 3 a 8 membros opcionalmente substituído.

[070] Em algumas outras modalidades preferenciais,  $n$  é 2, e  $R^1$  é, independentemente, halo,  $C_{1-4}$ alquila,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , fenóxi substituído, e carbociclo aromático com 3 a 8 membros opcionalmente substituído.

[071] Em modalidades preferenciais adicionais,  $n$  é 1, e  $R^1$  é fenóxi opcionalmente substituído com de um a três halo, grupos  $-C_{1-4}$ alquila ou  $-C_{1-4}$ alcóxi, fenil sulfanila opcionalmente substituída com de um a três halo, grupos  $-C_{1-4}$ alquila ou  $-C_{1-4}$ alcóxi, cicloexila, cloro, fluoro, iodo,  $-OCF_3$  e  $-CF_3$ .

[072] Em algumas outras modalidades preferenciais, de um a três membros  $R^1$  são independentemente selecionados do grupo formado por cloro, fluoro, bromo, iodo,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-S(O)CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ , ciano, isopropóxi, isopropila, sec-butila, ter-butila, etinila, 1-cloro-vinila, 4-metil-piperazinila, morfolin-4-ila, pirrolidinila, pirrolidin-1-carbonila, piperidinila, fenila, benzila, bife-

nila, tolila, fenóxi, ciclopropila, cicloexila, fenil sulfanila, 3,4-dimetóxi-fenil sulfanila, 4-ter-butil-fenil sulfanila, 7-piperidinila, 2,6-dimetil-fenóxi, 3,4,5-trimetóxi-fenóxi, naftalen-1-ilóxi, naftalen-2-ilóxi, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi, indan-5-ilóxi, 3-clorofenóxi, 4-clorofenóxi, 2,3-dicloro-fenóxi, 3-metóxi-fenóxi, 4-fluorofenóxi, 2-fluorofenóxi, 3-fluorofenóxi, 3,5-di-ter-butil-fenóxi, 3-metilfenóxi, 2,6-dicloro-fenóxi, 2,5-diclorofenóxi, 4-metóxi fenóxi, piridin-3-ilóxi, tetra-hidro-piran-4-ila, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-ila, 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-ila, 3-metóxi fenil-piperidinila, e benzenossulfonila.

[073] Em modalidades preferenciais adicionais, n é 1.

[074] Em modalidades preferenciais adicionais, n é 2.

[075] Em modalidades preferenciais adicionais, n é 3.

[076] Em modalidades preferenciais adicionais,  $-R^aR^b$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em -H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , benzoíla, 2,6-dimetil benzoíla, acetila,  $-C(O)NH$ -fenila, benzenossulfonila, metanossulfonila, benzila, 2-metilbenzila, 2-clorobenzila, 2,6-dimetilbenzila, 2,6-difluorobenzila, 2-cianobenzila, 3-cianobenzila, 3-carbamoil-benzila, 2,6-diclorobenzila, 3-clorobenzila e 4-metilbenzila.

[077] Em modalidades preferenciais adicionais,  $R^a$  e  $R^b$  podem ser tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados para formar N-metil piperazin-1-ila, opcionalmente substituída, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-ila, piperidinila, morfolin-4-ila e pirrolidinila.

[078] Em modalidades preferenciais adicionais,  $R^c$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em fenila, cicloexila, 4-ter-butil-fenila, 3,4-dimetóxi-fenila, 2,6-dimetil-fenila, 3,4,5-trimetóxi-fenila, naftalen-1-ila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 3-metóxi-fenila, 4-fluoro-fenila, 2-fluoro-fenila, 3-fluoro-fenila, 3,5-di-ter-butil-fenila, 4-oxo-6-m-tolila, 4-oxo-6-o-tolila, 2,6-dicloro-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 4-metóxi-fenila, 2,6-dimetil-fenila, naftalen-2-

ila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ila, 4-cloro-fenila, p-tolila, indan-5-ila, 2,3-dicloro-fenila e piridin-3-ila.

[079] Em modalidades preferenciais adicionais, R<sup>d</sup> é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, cloro, fluoro, bromo, iodo, -C<sub>1-4</sub>alquila, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>1-4</sub>alquila, fenila, -O-fenila ou -O-benzila.

[080] Em certas modalidades preferenciais, o composto de Fórmula (I) é selecionado do grupo que consiste em:

Ex.	Nome químico
1	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
2	ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
3	ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
4	ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
5	ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
6	ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
7	ácido 1-(8-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
8	ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
9	ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
10	ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
11	ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-

Ex.	Nome químico
	carboxílico;
12	ácido 1-(6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
13	ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
14	ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
15	ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
16	ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
17	ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
18	ácido 1-(5,6,7-trimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
19	ácido 1-(6-ter-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
20	ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
21	ácido 1-(6-cicloexil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
22	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
23	ácido 1-(1-oxo-2,7-di-hidro-1H-pirrol[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
24	ácido 1-[6-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
25	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil sulfanil-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
26	ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-fenil sulfanil)-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.
27	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
28	ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
29	ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
30	ácido 1-[6-(3-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
31	ácido 1-[6-(3-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
32	ácido 1-[6-(4-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
33	ácido 1-[6-(2-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
34	ácido 1-[6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
35	ácido 1-[6-(3,5-di-ter-butil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
36	ácido 1-(4-oxo-6-m-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
37	ácido 1-(4-oxo-6-o-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
38	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
39	ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
40	ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-

Ex.	Nome químico
	1H-pirazol-4-carboxílico;
41	ácido 1-[6-(4-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
42	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
43	ácido 1-[6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
44	ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
46	ácido 1-[6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
47	ácido 1-(4-oxo-6-p-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
48	ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
49	ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
50	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
51	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
52	ácido 1-[7-fluoro-6-(naftaleno-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
53	ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
54	ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
55	ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
56	ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
57	ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
58	ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
59	ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
60	ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
61	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
62	ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
63	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
64	ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
65	ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
66	ácido 1-(4-oxo-7-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
67	ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-pirano-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de tris(hidróxi metil)aminometano;
68	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
69	ácido 1-(4-oxo-6-o-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
70	ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

Ex.	Nome químico
	pirazol-4-carboxílico;
71	ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
72	ácido 1-[6-(4-ter-butil-benzenossulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
73	ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-di-hidro-4H-8-oxa-1,3-díaza-antracen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
74	ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi metil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
75	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi metil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
76	ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
77	ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
78	ácido 1-(4-oxo-7-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
79	ácido 1-[7-(4-cloro-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
80	ácido 1-[7-(2-cloro-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
81	ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
82	ácido 1-[7-(4-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
83	ácido 1-[7-(2-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
84	ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
85	ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
86	ácido ( <i>rac</i> )-1-[7-cloro-6-[3-(3-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
87	ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
88	ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
89	ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
90	ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
91	ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
92	ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
93	ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
94	ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
95	ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
96	ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
97	ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
98	ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
99	ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-

Ex.	Nome químico
	pirazol-4-carboxílico;
100	ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
101	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
102	ácido 1-(6-cicloexilóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
103	ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
104	ácido 1-(6-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
105	ácido 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
106	ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
107	ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
108	ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
109	ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
110	ácido 1-(6-cicloexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
111	ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
112	ácido 1-(4-oxo-8-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
113	ácido 1-(4-oxo-8-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
114	ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
115	ácido 1-(8-ter-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
116	ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
117	ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
118	ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
119	ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
120	ácido 1-(6-sec-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
121	ácido 1-(6-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
122	ácido 1-(6-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
123	ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
124	ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
125	ácido 1-(6-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
126	ácido 1-(4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
127	ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
128	ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-

Ex.	Nome químico
	carboxílico;
129	ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
130	ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
131	ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
132	ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
133	ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
134	ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
135	ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
136	ácido 1-(7-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
137	ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetra-hidro-7 <i>H</i> -6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclo hepta[ <i>b</i> ]naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
138	ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
139	ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3- <i>g</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
140	ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>g</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
141	ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetra-hidro-1 <i>H</i> -7,9-diaza-ciclopenta[ <i>a</i> ]naftalen-8-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
142	ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexaidro-benzo[ <i>h</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
143	ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
144	ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexaidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
145	ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
146	ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
147	ácido 1-(7- <i>ter</i> -butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
148	ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
149	ácido 1-(7-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
150	ácido 1-(7-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
151	ácido 1-(5-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
152	ácido 1-(7-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
153	ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
154	ácido 1-(7-hidróxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
155	ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
156	ácido 1-(4-oxo-6-trifluoro metilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
157	ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -

Ex.	Nome químico
	pirazol-4-carboxílico;
158	ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
159	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluoro metilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
160	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluoro metanossulfinil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
161	ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
162	ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
163	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenil carbamoil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
164	ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico
165	ácido 1-(6-benzoil amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
166	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoil amin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
167	ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
168	ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
169	ácido 1-(6-benzenossulfonil amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
170	ácido 1-(6-metanossulfonil amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
171	ácido 1-(6-benzilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
172	ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
173	ácido 1-[6-(2-metil-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
174	ácido 1-[6-(2-cloro-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
175	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
176	ácido 1-[6-(2,6-difluoro-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
177	ácido 1-[6-(2-ciano-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
178	ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
179	ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
180	ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
181	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
182	ácido 1-[6-(3-cloro-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
183	ácido 1-[6-(4-metil-benzilamin)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
184	ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
185	ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
186	ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -

Ex.	Nome químico
	pirazol-4-carboxílico;
187	ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
188	ácido 1-(4-oxo-7- <i>o</i> -tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
189	ácido 1-(4-oxo-7- <i>m</i> -tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
190	ácido 1-(4-oxo-6- <i>m</i> -tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
191	ácido 1-(4-oxo-6- <i>p</i> -tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
192	ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
193	ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
194	ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
195	ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
196	ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
197	ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
198	ácido 1-[6-(2-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
199	ácido 1-[6-(3-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
200	ácido 1-[6-(4-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;

Ex.	Nome químico
201	ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
202	ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
203	ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
204	ácido 1-[6-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
205	ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
206	ácido 1-[6-(3-metanossulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
207	ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
208	ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
209	ácido 1-(6-benzenossulfinil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;
210	ácido 1-(6-benzenossulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico; e
211	ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico.

[081] e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[082] A invenção inclui, também, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I), de preferência daqueles acima descritos e dos compostos específicos aqui exemplificados, bem como os métodos para tratamento usando esses sais.

[083] O termo "sal farmacologicamente aceitável" destina-se a significar um sal de um ácido ou base livre de um composto represen-

tado pela Fórmula (I) que é não tóxico, biologicamente tolerável ou, de outro modo, biologicamente adequado para administração ao indivíduo. Consulte, de modo geral, G.S. Paulekuhn et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", *J. Med. Chem.*, 2007, 50:6665–72, S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci.*, 1977, 66:1-19, e "*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*", Stahl e Wermuth, Editores, Wiley-VCH e VHCA, Zurich, Suíça, 2002. Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são aqueles farmacologicamente eficazes e adequados ao contato com os tecidos de pacientes sem causar toxicidade, irritação ou resposta alérgica indevidas. Um composto de fórmula (I) pode ter um grupo suficientemente ácido, um grupo suficientemente básico, ou ambos os tipos de grupos funcionais e, conseqüentemente, reagir com inúmeras bases inorgânicas ou orgânicas, bem como ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmacologicamente aceitável.

[084] Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, monohidrogeno-fosfatos, di-hidrogeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidróxi benzoatos, metóxi benzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenossulfonatos, fenil acetatos, fenil propionatos, fenil butiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidróxi butiratos, glicolatos, tartaratos, metano-sulfonatos, propano-sulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos e mandelatos.

[085] Quando o composto de Fórmula (I) contém um nitrogênio básico, o sal farmacologicamente aceitável desejado pode ser prepara-

do por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico e similares, ou com um ácido orgânico, como ácido acético, ácido fenil acético, ácido propiônico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido hidróxi maléico, ácido isetiônico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oléico, ácido palmítico, ácido láurico, um ácido piranosidílico, como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, um alfa-hidróxi ácido, como ácido mandélico, ácido cítrico, ou ácido tartárico, um aminoácido, como ácido aspártico, ácido glutárico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetóxi benzoico, ácido naftoico, ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, como ácido laurilsulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, qualquer mistura compatível de ácidos, como aquelas apresentadas aqui como exemplos, bem como quaisquer outros ácidos e misturas dos mesmos que sejam vistos como equivalentes ou como substitutos aceitáveis, à luz da técnica nesta tecnologia.

[086] Quando o composto da fórmula (I) é um ácido, como um ácido carboxílico ou ácido sulfônico, o sal farmacologicamente aceitável desejado pode ser preparado por meio de qualquer método adequado, por exemplo, mediante o tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, como uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinoterroso, qualquer mistura compatível de bases como aquelas oferecidas aqui como exemplos, e quaisquer outras bases e misturas das mesmas, que são consideradas equivalentes ou substitutos aceitáveis à luz da técnica nesta tecnologia. Exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos, como N-metil-D-

glucamina, lisina, colina, glicina e arginina, amônia, carbonatos, bicarbonatos, amins primárias, secundárias e terciárias, e amins cíclicas, como trometamina, benzilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina e piperazina, e sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

[087] Exemplos de profármacos incluem compostos com um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia de polipeptídeos com dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido, covalentemente unidos através de uma ligação amida ou éster a um grupo livre amino, hidróxi ou ácido carboxílico de um composto de fórmula (I). Os exemplos de resíduos de aminoácido incluem os vinte aminoácidos de ocorrência natural, comumente designados por símbolos com três letras, bem como 4-hidróxi prolina, hidróxi lisina, demosina, isodemosina, 3-metil histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina e metionina sulfona.

[088] Tipos adicionais de profármacos podem ser produzidos, por exemplo, mediante a derivatização de grupos carboxila livres de estruturas de Fórmula (I) como amidas ou ésteres alquílicos. Exemplos de amidas incluem aquelas derivadas de amônia, C<sub>1-6</sub>alquil amins primárias e di(C<sub>1-6</sub>alquil) amins secundárias. As amins secundárias incluem porções de anel de heterocicloalquila ou de heteroarila com 5 ou 6 membros. Exemplos de amidas incluem aquelas derivadas de amônia, C<sub>1-3</sub>alquil amins primárias, e di(C<sub>1-2</sub>alquil)amins. Exemplos de ésteres da invenção incluem ésteres de C<sub>1-7</sub>alquila, C<sub>5-7</sub>cicloalquila, fenila e fenil(C<sub>1-6</sub>alquila). Os ésteres preferenciais incluem metil ésteres. Os profármacos podem, também, ser preparados mediante a derivatização de grupos hidróxi livres com o uso de grupos incluindo hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetil amino acetatos e fosforilóxi metilóxi carbonilas, de acordo com procedimentos como aqueles descritos

em Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130. Os derivados de carbamato de grupos hidróxi e amino também podem gerar profármacos. Os derivados de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidróxi também podem resultar em profármacos. A derivatização de grupos hidróxi como éteres (acilóxi)metílicos e (acilóxi)etílicos, em que o grupo acila pode ser um éster alquílico, opcionalmente substituído com uma ou mais funcionalidades éter, amina ou ácido carboxílico, ou em que o grupo acila é um éster de aminoácido conforme descrito acima, também é útil para resultar em profármacos. Os profármacos desse tipo podem ser preparados conforme descrito em Robinson et al., *J Med Chem.* 1996, 39 (1), 10-18. As aminas livres podem também ser derivatizadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas essas porções pró-droga podem incorporar grupos incluindo funcionalidades de éter, amina e ácido carboxílico.

[089] A presente invenção refere-se também a metabólitos farmacologicamente ativos dos compostos de Fórmula (I), os quais também podem ser usados nos métodos da invenção. Um "metabólito farmacologicamente ativo" significa um produto farmacologicamente ativo do metabolismo, no corpo, de um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo. Os profármacos e os metabólitos ativos de um composto podem ser determinados com o uso de técnicas rotineiras conhecidas ou disponíveis na técnica. Consulte, por exemplo, Bertolini, et al., *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., *J Pharm Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); e Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen, et al., Editores, Harwood Academic Publishers, 1991).

[090] Os compostos da fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos farmacologicamente aceitáveis, e metabólitos

farmaceuticamente ativos da presente invenção são úteis a como moduladores de PHD nos métodos da invenção. O termo "moduladores" inclui inibidores e ativadores, onde o termo "inibidores" refere-se a compostos que diminuem, evitam, inativam, dessensibilizam ou regulam negativamente a expressão ou atividade de PHD, e os "ativadores" são compostos que aumentam, ativam, facilitam, sensibilizam ou regulam positivamente a expressão ou atividade de PHD.

[091] O termo "tratar" ou "tratamento", para uso na presente invenção, destina-se a referir-se à administração de um agente ativo ou uma composição da invenção a um indivíduo, com o propósito de obter um benefício terapêutico ou profilático através da modulação da atividade da prolil hidroxilase. Tratar inclui reverter, melhorar, aliviar, inibir o progresso de, reduzir a severidade de, ou prevenir uma doença, transtorno, ou condição, ou um ou mais sintomas desta doença, transtorno ou condição mediada pela modulação da atividade de PHD. O termo "indivíduo" refere-se a um paciente mamífero que precise desse tratamento, como um ser humano.

[092] Consequentemente, a invenção refere-se a métodos de uso dos compostos aqui descritos para tratar indivíduos diagnosticados com, ou que padecem de, uma doença, transtorno, ou condição mediada pela prolil hidroxilase, como: anemia, transtornos vasculares, transtornos metabólicos, e cura de ferimentos. Os sintomas ou estados doentes se destinam a ser incluídos no escopo de "problemas médicos, transtornos ou doenças".

[093] Para uso na presente invenção, o termo "hipóxia" ou "transtorno hipóxico" refere-se a um problema onde há um nível insuficiente de oxigênio sendo fornecido no sangue ou aos tecidos e órgãos. Os transtornos hipóxicos podem ocorrer através de uma variedade de mecanismos, incluindo quando há uma capacidade insuficiente do sangue para transportar oxigênio (isto é, anemia), quando há um fluxo

inadequado de sangue ao tecido e/ou órgão causado por insuficiência cardíaca ou bloqueio dos vasos sanguíneos e/ou artérias (isto é, isquemia), quando há redução na pressão barométrica (isto é, doença da altitude causada pelas altitudes elevadas), ou quando células disfuncionais são incapazes usar o de oxigênio de forma apropriada (isto é, condições histotóxicas). Conseqüentemente, um elemento versado na técnica prontamente verificaria que a presente invenção é útil no tratamento de uma variedade de condições hipóxicas, incluindo anemia, insuficiência cardíaca, doença das artérias coronárias, tromboembolia, derrame, angina e similares.

[094] Em uma modalidade preferencial, as moléculas da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção de anemia, compreendendo o tratamento de condições anêmicas associadas a doença renal crônica, doença do rim policístico, anemia aplástica, anemia hemolítica autoimune, anemia por transplante de medula óssea, síndrome de Churg-Strauss, anemia de Diamond Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, doença de enxerto-contra-hospedeiro, transplante de célula-tronco hematopoiética, síndrome urêmica hemolítica, síndrome mielodisplásica, hemoglobinúria paroxística noturna, osteomielofibrose, pancitopenia, aplasia pura de eritrócitos, púrpura de Schoenlein-Henoch, anemia refratária com excesso de blastos, artrite reumatóide, síndrome de Shwachman, doença das células falciformes, talassemia major, talassemia minor, púrpura trombocitopênica, pacientes anêmicos ou não anêmicos submetidos a cirurgia, anemia associada ou secundária a trauma, anemia sideroblástica, anemia secundária a outro tratamento, inclusive: inibidores de transcriptase reversa para tratar HIV, hormônios corticoesteróides, quimioterápicos cíclicos contendo ou não cisplatina, alcalóides da vinca, inibidores mitóticos, inibidores de topoisomerase II, antraciclinas, agentes alquilantes, particularmente anemia secundária a doenças inflamatórias, envelhecimento e/ou do-

enças crônicas. A inibição de PHD pode, também, ser usada para tratar sintomas de anemia, incluindo fadiga crônica, palidez e tontura.

[095] Em uma outra modalidade preferencial, as moléculas da presente invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de doenças de transtornos metabólicos, incluindo, mas não se limitando a diabetes e obesidade. Em uma outra modalidade preferencial, as moléculas da presente invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de transtornos vasculares. Estes incluem, mas não se limitam a doenças hipóxicas ou relacionadas com a cura de ferimentos que requerem mediadores pró-angiogênicos para a vasculogênese, angiogênese, e arteriogênese

[096] Nos métodos de tratamento de acordo com a presente invenção, uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico de acordo com a presente invenção é administrada a um indivíduo padecendo de, ou diagnosticado com, esse tipo de doença, transtorno ou condição. Uma "quantidade eficaz" significa uma quantidade ou dose suficiente para geralmente dar origem ao benefício terapêutico ou profilático em pacientes precisando de tal tratamento para a doença, o transtorno ou a condição designados. As quantidades eficazes ou doses dos compostos da presente invenção podem ser determinadas por meio de métodos rotineiros, como modelagem, estudos de escalação de dose ou testes clínicos, e ao levar em consideração os fatores rotineiros, por exemplo o modo ou a via de administração ou de aplicação de medicamentos, a farmacocinética do composto, a gravidade e o curso da doença, do transtorno ou da condição, a terapia anterior ou corrente do indivíduo, o estado de saúde do indivíduo e sua resposta a fármacos, bem como o julgamento do médico responsável pelo tratamento. Um exemplo de dose está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 200 mg de composto por kg de peso corporal do indivíduo, por dia, de preferência cerca de 0,05 a 100 mg/kg/dia, ou cerca de 1 a 35 mg/kg/dia,

em unidades de dosagem únicas ou divididas (por exemplo, duas, três ou quatro vezes ao dia). Para um ser humano de 70 kg, uma faixa ilustrativa de dosagem adequada é de cerca de 0,05 a cerca de 7 g/dia, ou de cerca de 0,2 a cerca de 2,5 g/dia.

[097] Uma vez ocorrida a melhora da doença, do transtorno ou da condição do paciente, a dose pode ser ajustada para tratamento preventivo ou de manutenção. Por exemplo, a dosagem ou a frequência de administração, ou ambos, podem ser reduzidos como uma função dos sintomas, até um nível em que seja mantido o efeito terapêutico ou profilático desejado. É claro que, se os sintomas tiverem sido aliviados até um nível adequado, o tratamento pode cessar. Os pacientes podem, no entanto, requerer tratamento intermitente a longo prazo ao ocorrer qualquer recorrência dos sintomas.

[098] Além disso, os agentes da invenção podem ser usados em combinação com ingredientes ativos adicionais no tratamento das condições acima. Os compostos adicionais podem ser co-administrados separadamente com um agente de fórmula (I), ou incluídos com este agente como um ingrediente ativo adicional em uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. Em uma modalidade exemplificadora, os ingredientes ativos adicionais são os que são conhecidos ou descobertos como sendo eficazes no tratamento de condições, transtornos, ou doenças mediadas pela enzima PHD ou que são ativos contra outros alvos associados com a condição, transtorno, ou doença particular, como um modulador de PHD alternativo. A combinação pode servir para aumentar a eficácia (por exemplo, mediante a inclusão na combinação de um composto que aumente a potência ou a eficácia de um composto de acordo com a presente invenção), diminuir um ou mais efeitos colaterais, ou diminuir a dose necessária do composto de acordo com a presente invenção.

[099] Os compostos da invenção são usados, sozinhos ou em

combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, para formular composições farmacêuticas da invenção. Uma composição farmacêutica da invenção compreende: (a) uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, uma pró-droga farmacêuticamente aceitável, ou um metabólito farmacêuticamente ativo do mesmo; e (b) um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0100] Um "excipiente farmacêuticamente aceitável" refere-se a uma substância que é não tóxica, biologicamente tolerável e, de outro modo, biologicamente adequada para administração a um indivíduo, como uma substância inerte, adicionado a uma composição farmacológica ou, de outro modo, usada como veículo, carreador ou diluente para facilitar a administração de um composto da presente invenção, e que é compatível com o mesmo. Os exemplos de excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados de celulose, gelatina, óleos vegetais e polietileno glicóis.

[0101] As formas de aplicação das composições farmacêuticas contendo uma ou mais unidades de dosagem dos compostos da invenção podem ser preparadas com o uso de excipientes farmacêuticos adequados e técnicas de composição conhecidas ou disponíveis, agora ou no futuro, aos versados na técnica. As composições podem ser administradas nos métodos da invenção pelas rotas oral, parenteral, retal, tópica ou ocular, ou por inalação.

[0102] A preparação pode estar sob a forma de comprimidos, cápsulas, sachês, drágeas, pós, grânulos, pastilhas, pós para reconstituição, preparações líquidas ou supositórios. De preferência, as composições são formuladas para infusão intravenosa, administração tópica ou administração oral. Um modo preferencial de uso da invenção é a administração local de inibidores de PHD, particularmente a locais onde o tecido se tornou ou foi tornado isquêmico. Isto pode ser obtido

através de um cateter específico, balão de angioplastia ou balão de colocação de stent.

[0103] Para administração oral, os compostos da invenção podem ser fornecidos sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou sob a forma de uma solução, emulsão ou suspensão. Para preparar as composições para via oral, os compostos podem ser formulados para resultar em uma dosagem de, por exemplo, cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/kg diariamente, ou de cerca de 0,05 a cerca de 35 mg/kg diariamente, ou de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg diariamente.

[0104] Os comprimidos de uso oral podem incluir um composto de acordo com a presente invenção misturado a excipientes farmacologicamente aceitáveis como diluentes inertes, agentes de desintegração, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes. As cargas inertes adequadas incluem carbonato de sódio e de cálcio, fosfato de sódio e de cálcio, lactose, açúcar de amido, glicose, metil celulose, estearato de magnésio, manitol, sorbitol e similares. Exemplos de excipientes líquidos para uso oral incluem etanol, glicerol, água e similares. Amido, polivinil pirrolidona (PVP), glicolato de amido sódico, celulose microcristalina e ácido algínico são agentes de desintegração adequados. Os agentes de ligação podem incluir amido e gelatina. O agente lubrificante, caso esteja presente, pode ser estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Caso se deseje, os comprimidos podem ser revestidos com um material como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, para retardar a absorção no trato gastrointestinal, ou podem ser revestidos com um revestimento entérico.

[0105] As cápsulas para administração oral incluem cápsulas de gelatina dura ou macia. Para preparar cápsulas de gelatina dura, compostos da invenção podem ser misturados a um diluente sólido, semissólido ou líquido. As cápsulas de gelatina macia podem ser prepa-

radas mediante a mistura do composto da presente invenção com água, um óleo, como óleo de amendoim ou óleo de oliva, parafina líquida, uma mistura de mono e diglicerídeos de ácidos graxos de cadeia curta, polietileno glicol 400, ou propileno glicol.

[0106] Os líquidos para administração oral podem estar sob a forma de suspensões, soluções, emulsões ou xaropes, ou podem ser apresentados sob a forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Essas composições líquidas podem, opcionalmente, conter: excipientes farmacologicamente aceitáveis como agentes de suspensão (por exemplo, sorbitol, metil celulose, alginato de sódio, gelatina, hidróxi etil celulose, carbóxi metil celulose, estearato de alumínio em gel e similares), veículos não aquosos, por exemplo óleo (por exemplo, óleo de amêndoa ou óleo de coco fracionado), propileno glicol, álcool etílico ou água, conservantes (por exemplo, p-hidróxi benzoato de metila ou propila, ou ácido sórbico), agentes umectantes como lecitina e, caso se deseje, agentes aromatizantes ou corantes.

[0107] Os agentes ativos da presente invenção podem, também, ser administrados por vias não orais. Por exemplo, as composições podem ser formuladas para administração retal, sob a forma de um supositório. Para uso parenteral, inclusive pelas vias intravenosa, intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, os compostos da invenção podem ser fornecidos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponadas a um pH e uma isotonicidade adequados, ou em óleo parenteralmente aceitável. Os veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. Essas formas serão apresentadas sob a forma de dose unitária, como ampolas ou dispositivos de injeção descartáveis, em formas com múltiplas doses, como em frascos dos quais a dose adequada pode ser retirada, ou em uma forma sólida ou pré-concentrada que pode ser usada para preparar uma

formulação injetável. As doses ilustrativas para infusão estão na faixa de cerca de 1 a 1.000 µg/kg/minuto de composto, misturado a um veículo farmacêutico ao longo de um período na faixa de vários minutos a vários dias.

[0108] Para administração tópica, os compostos podem ser misturados com um carreador farmacêutico a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 10% de medicamento para veículo. Os exemplos incluem loções, cremes, pomadas e similares, e podem ser formulados por métodos conhecidos. Um outro modo de administrar os compostos da invenção pode usar uma formulação em emplastro para obter-se aplicação transdérmica.

[0109] Os compostos da presente invenção podem, alternativamente, ser administrados em métodos desta invenção por meio de inalação, através das rotas nasal ou oral, por exemplo em uma formulação para aspensão também contendo um carreador adequado.

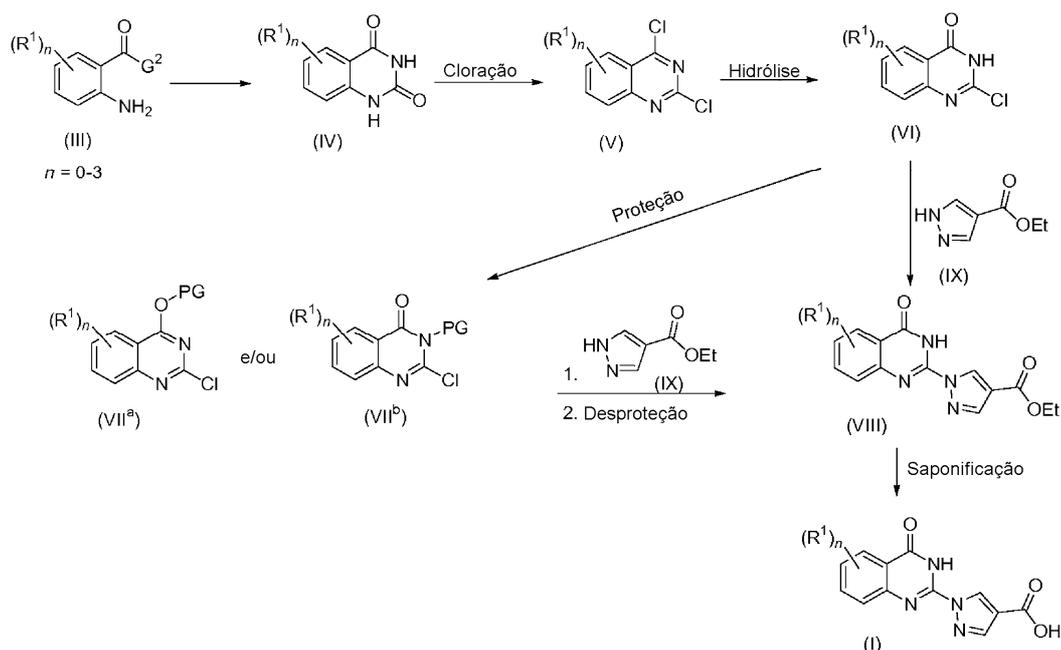
[0110] As abreviações e acrônimos usados na presente invenção são os seguintes:

Termo	Acrônimo
di-isopropiletilamina	DIEA
Tetra-hidrofurano	THF
diclorometano	DCM
sulfóxido de dimetila	DMSO
dimetilacetamida	DMA
2-clorometóxi-etiltrimetilsilano	SEMCI
Cloreto de 2-metoxietoximetila	MEMCI
Ácido meta-cloroperóxi benzoico	mCPBA
N,N-dimetilformamida	DMF
etanol	EtOH
Acetonitrila	ACN
Acetato de etila	EtOAc

Termo	Acrônimo
<i>N</i> -(3-dimetilamino propil)- <i>N</i> -etil carbodiimida	EDCI
<i>N,N'</i> -di-isopropil carbodiimida	DIC
<i>N</i> -(3-dimetilamino propil)- <i>N'</i> -etil carbodiimida	EDAC
hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil urônio	HATU
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DBU
Dicloroetano	DCE

[0111] Exemplos de compostos úteis em métodos da invenção serão agora descritas por referência aos esquemas sintéticos ilustrativos quanto a sua preparação geral, abaixo, e os exemplos específicos em seguida. Os versados na técnica reconhecerão que, para obter os vários compostos da presente invenção, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes mais desejados sejam levados através dos esquemas de reação com ou sem proteção, conforme for adequado, para resultar no produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, em lugar do substituinte mais desejado, um grupo adequado que possa ser carregado através dos esquemas de reação e substituído conforme adequado com o substituinte desejado. Exceto onde especificado em contrário, as variáveis são conforme definido acima em referência à Fórmula (I). As reações pode ser realizada entre o ponto de fusão e a temperatura de refluxo do solvente, e de preferência entre 0 °C e a temperatura de refluxo do solvente. As reações podem, também, ser conduzidas em recipiente de pressão lacrado acima da temperatura de refluxo normal do solvente.

Esquema A

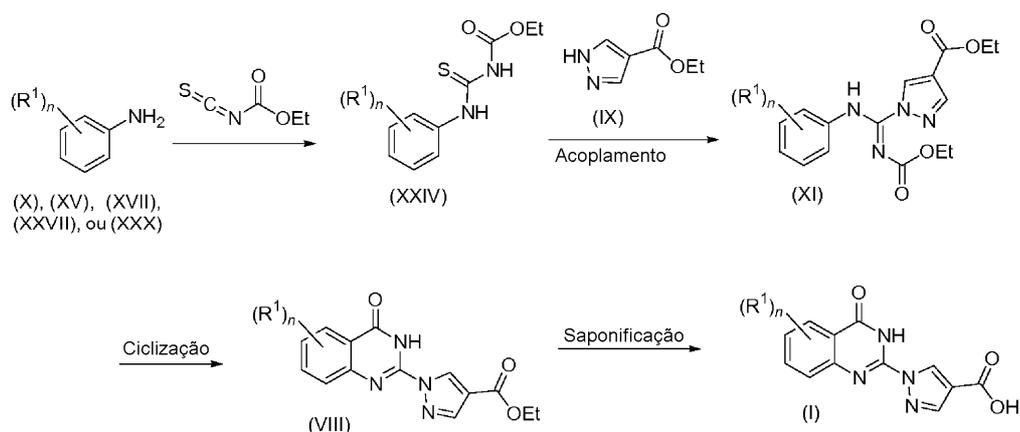


[0112] Com referência ao Esquema A, os compostos de fórmula (I) são preparados a partir de derivados do ácido antranílico (III), em que  $G^2$  é  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-OC_{1-4}alquila$  e  $R^1$  é, independentemente, H, halo,  $C_{1-4}alquila$ ,  $CF_3$ , trifluoro  $C_{1-4}alcóxi$ ,  $-OC_{1-4}alquila$  e  $-NO_2$ . Vários derivados de ácido antranílico da fórmula (III), que estão disponíveis comercialmente ou são preparados com o uso de métodos conhecidos, são reagidos com ureia e aquecidos para resultar nas quinazolin-2,4-dionas de fórmula (IV). A cloração dos compostos da fórmula (IV) com o uso dos métodos conforme descritos na técnica, ou dos métodos conforme descritos em *"Bioorganic & Medicinal Chemistry"*, 2003, 11, 2439–2444, usando oxicloreto de fósforo ( $POCl_3$ ) em um solvente como acetonitrila (podem ser usados aditivos opcionais, como uma base de amina terciária, por exemplo, alquilanilinas ou di-isopropil etil amina (DIEA)), sob aquecimento, resulta nas dicloroquinazolinonas da fórmula (V). A hidrólise dos compostos da fórmula (V) com o uso de métodos conhecidos ou dos métodos conforme descritos em *"Journal of Medicinal Chemistry"*, 2007, 50, 2297-2300, com uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq. ou KOH aq. e similares, em um solvente como THF, resulta nas cloroquinazolinonas da fórmula (VI). A proteção das

cloroquinazolinona da fórmula (VI) é obtida com o uso de um reagente de grupo protetor adequado, como cloreto de 2-metóxi etóxi metila (MEMCI) na presença de uma base como DIEA em um solvente como THF, para se obter (VII<sup>a</sup>), (VII<sup>b</sup>) ou uma mistura de ambas. O deslocamento do substituinte de 2-cloro dos compostos de fórmula (VII<sup>a</sup> ou VII<sup>b</sup>) com vários pirazol-4-carboxilatos de fórmula (IX), comercialmente disponíveis, é realizado em um solvente aprótico polar como DMF, N,N-dimetilacetamida (DMA), ou THF, ou uma mistura dos mesmos, na presença de uma base adequada como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH ou uma mistura das mesmas, a temperaturas elevadas, geralmente na faixa entre 80 °C e 120 °C. A subsequente desproteção de PG com o uso de um ácido como HCl em um solvente adequado como EtOH fornece os compostos de fórmula (VIII). A saponificação dos compostos de fórmula (VIII) com uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq. ou KOH aq., ou uma mistura das mesmas em um solvente como THF, resulta nos compostos da fórmula (I).

[0113] Alternativamente, os compostos de fórmula (VI) são reagidos diretamente com vários pirazol-4-carboxilatos de fórmula (IX), comercialmente disponíveis, em um solvente como xilenos, a temperaturas elevadas geralmente na faixa entre 100°C e 130°C, para resultar nos compostos de fórmula (VIII), eliminando-se a etapa de proteção. A subsequente saponificação dos compostos de fórmula (VIII) com uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq. ou KOH aq., ou uma mistura das mesmas em um solvente como THF, resulta nos compostos da fórmula (I).

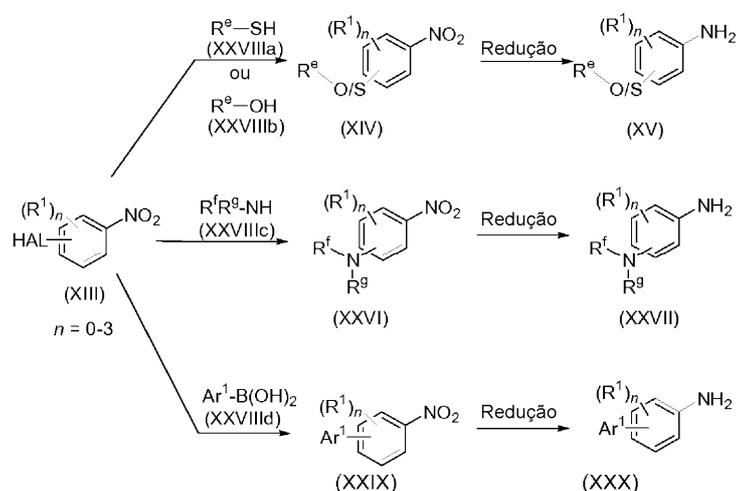
Esquema B



[0114] Os compostos de Fórmula (I) também são preparados de acordo com o Esquema B, a partir de anilinas adequadamente substituídas, comercialmente disponíveis ou sinteticamente acessíveis, de fórmula (X), (XV), (XVII), (XXVII) ou (XXX), preparadas com o uso de métodos conhecidos, métodos descritos no Esquema C, ou métodos conforme descritos em "*Journal of Organic Chemistry*", 2008, 73 (6), 2473-75. Com referência ao Esquema B, anilinas funcionalizadas de fórmula (X), (XV), (XVII), (XXVII) ou (XXX) são condensadas com isotiocianatos como isotiocianato formiato de etila em um solvente como diclorometano (DCM), a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, para resultar nos compostos da fórmula (XXIV). O subsequente acoplamento dos compostos de fórmula (XXIV) com pirazol-4-carboxilatos substituídos de fórmula (IX), comercialmente disponíveis, na presença de um reagente de acoplamento como EDCI, DIC e similares, com ou sem uma base de amina como trietilamina, resulta em compostos da fórmula (XI). A ciclização de compostos de fórmula (XI) com um ácido de Lewis adequado, como cloro-trimetilsilano, cloreto de titânio (IV) e similares, na qual aditivos como 2,6-di-*ter*-butilpiridina podem ou não ser usados, em um solvente como DCE ou DMF, tolueno e similares, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, resulta nos compostos da fórmula (VIII). A saponificação dos compostos de fórmula (VIII) com uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq. ou KOH

aq., ou uma mistura das mesmas em um solvente como THF, resulta nos compostos da Fórmula (I). Há uma abundância de anilinas conhecidas e comercialmente disponíveis que podem ser usadas nos esquemas da presente invenção. Os esquemas aqui ilustrados também oferecem orientações para a sintetização de uma variedade de intermediários que não estão prontamente disponíveis, e que são úteis para produzir os compostos da presente invenção.

### Esquema C



[0115] Os intermediários tioéter da fórmula (XV) são preparados de acordo com o Esquema C, em que HAL é Cl, I ou F. Os halo-nitrobenzenos adequadamente substituídos de fórmula (XIII), comercialmente disponíveis, são reagidos com alquiltióis ou tiofenóis substituídos de fórmula (XXVIIIa), na presença de uma base como DBU, em um solvente como DMF e similares, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, resulta nos intermediários nitro da fórmula (XIV). A redução do grupo nitro, com o uso de métodos conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo pó de zinco na presença de uma solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$  em um solvente como acetona e similares, resulta em intermediários anilina da fórmula (XV).

[0116] Os intermediários éter da fórmula (XVII) também são preparados de acordo com o Esquema C, em que HAL é F, Cl. Os halo-

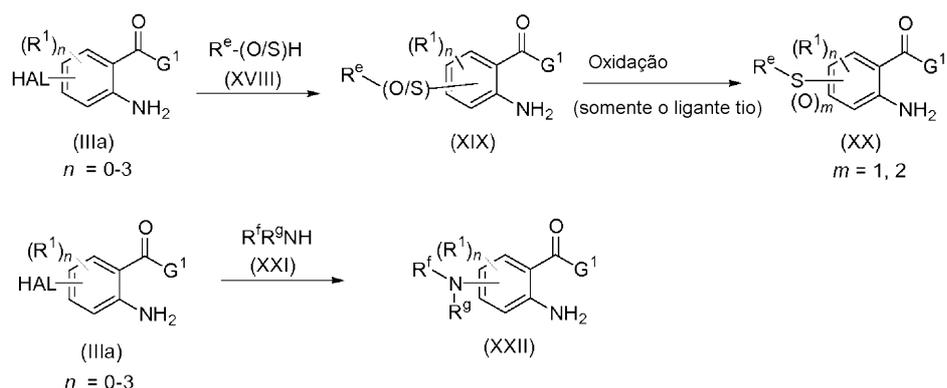
nitro-benzenos adequadamente substituídos de fórmula (XIII), comercialmente disponíveis, são reagidos com fenóis substituídos (XXVIIIb) na presença de uma base como carbonato de potássio, em um solvente como DMSO, DMF, DMA e similares, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, para resultar em intermediários nitro da fórmula (XVI). A redução do grupo nitro, com o uso de métodos conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo pó de zinco na presença de uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em um solvente como acetona e similares, resulta em intermediários anilina da fórmula (XVII).

[0117] Os intermediários amino da fórmula (XXVII) também são preparados de acordo com o esquema C. Os halo-nitro-benzenos adequadamente substituídos de fórmula (XIII), comercialmente disponíveis, em que HAL é Cl, são reagidos com heterociclo alquil aminas substituídas de fórmula (XXVIIIc), comercialmente disponíveis ou sinteticamente acessíveis, na presença de uma base como carbonato de potássio, em um solvente como DMSO, DMF, DMA e similares, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, resulta nos intermediários nitro da fórmula (XXVI). A redução do grupo nitro, com o uso de métodos conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo pó de zinco na presença de uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em um solvente como acetona e similares, resulta em intermediários anilina da fórmula (XXVII).

[0118] Os intermediários biarila da fórmula (XXX) também são preparados de acordo com o Esquema C. Sob condições de Suzuki, os compostos de fórmula (XIII), em que HAL é um halogênio adequado, são reagidos com ácidos ou ésteres borônicos de arila ou heteroarila monocíclica de fórmula (XXVIIId), na presença de um catalisador metálico de organotransição, como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  e uma base adequada como CsF, em um solvente como THF, para resultar no intermediários

biarila da fórmula (XXIX). A redução do grupo nitro, com o uso de métodos conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo pó de zinco na presença de uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em um solvente como acetona e similares, resulta em intermediários anilina da fórmula (XXX).

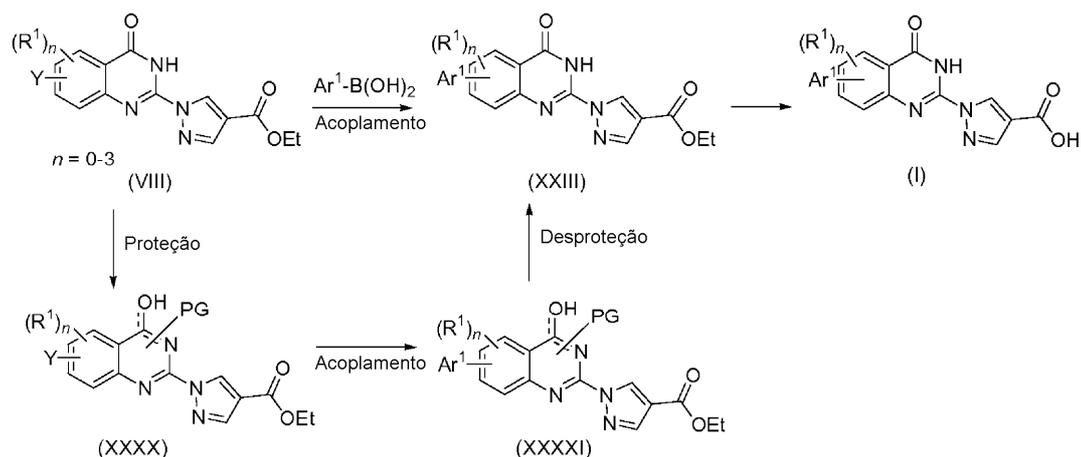
#### Esquema D



[0119] Os intermediários da Fórmula (XIX) podem ser preparados de acordo com o Esquema D. Os derivados de ácido 2-amino-4-halobenzoico substituído de fórmula (IIIa), em que  $\text{G}^1$  é  $-\text{NH}_2$  e HAL é Cl ou F, são reagidos com tióis ou alcoóis aromáticos, heteroaromáticos, benzílicos e alquílicos de fórmula (XVIII), na presença de uma base como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaH ou similares, em um solvente como DMF, e podem resultar em intermediários tioéter ou éter da fórmula (XIX). Nos casos em que os intermediários de fórmula (XIX) forem tioéteres, a oxidação do átomo de enxofre com o uso de oxona, *m*CPBA ou outros peróxidos orgânicos pode resultar em intermediários sulfona e sulfóxido da fórmula (XX). Pode ser vantajoso, também, realizar a oxidação em outros estágios na rota da síntese. Os sulfóxidos racêmicos podem ser separados neste estágio ou em um estágio subsequente, com o uso de métodos conhecidos pelos versados na técnica, como cromatografia quiral ou cristalização e similares. Os intermediários da fórmula (XXII) podem ser preparados de acordo com o Esquema D. Os derivados de ácido 2-amino-4-halobenzoico substituído da fórmula (III), em que  $\text{G}^1$  é  $-\text{NH}_2$  e HAL é Cl, Br ou F, são reagidos com  $\text{NHR}^f\text{R}^g$  da fór-

mula (XXI), em que é  $\text{NHR}^1\text{F}^g$ , uma amina aromática, heteroaromática, benzila, alquila e cicloalquila, na presença de uma base como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou similares, em um solvente como DMF ou THF, para resultar em intermediários amino da fórmula (XXII).

### Esquema E

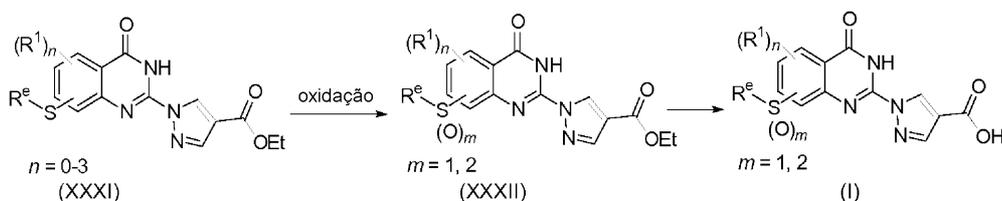


[0120] Os compostos de fórmula (I) são preparados de acordo com o Esquema E, em que  $\text{Ar}^1$  é um anel de fenila ou heteroarila monocíclica opcionalmente substituído. Sob condições de Suzuki, os compostos de fórmula (VIII), em que  $\text{Y}$  é um halogênio ou triflato adequado, são reagidos com ácidos ou ésteres borônicos de arila ou heteroarila monocíclica, na presença de um catalisador metálico de organotransição, como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , e uma base adequada como  $\text{CsF}$ , para resultar em intermediários biarila da fórmula (XXIII). Em adição às condições de Suzuki, podem ser usadas outras reações de acoplamento conhecidas na técnica, por exemplo reação com reagentes de organozinco, organoestanho, organomagnésio e similares. A saponificação do grupo carbóxi no anel de pirazol dos compostos de fórmula (XXIII), com o uso de uma base adequada como  $\text{NaOH}$  aq.,  $\text{LiOH}$  aq.,  $\text{KOH}$  aq. ou uma mistura das mesmas, em um solvente como THF, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, resulta nos compostos da fórmula (I).

[0121] Adicionalmente, as quinazolinonas da fórmula (VIII) tam-

bém são protegidas com um grupo protetor adequado, antes da reação de acoplamento, por exemplo 2-clorometóxi-etiltrimetilsilano (SEMCi) ou cloreto de 2-metóxi etóxi metila (MEMCI), na presença de uma base como DIEA e similares, em um solvente como THF e similares, para resultar em compostos de fórmula (XXXX). O grupo protetor, PG, protege o oxigênio ou nitrogênio da quinazolinona, ou uma mistura de espécies protegidas tanto de oxigênio como de nitrogênio, conforme indicado acima pelas linhas tracejadas. A remoção do grupo protetor após a reação de acoplamento (conforme descrito acima), é obtida com o uso de um ácido como HCl em um solvente adequado como EtOH, resultando nos compostos de fórmula (XXIII). A saponificação do grupo carbóxi no anel de pirazol dos compostos de fórmula (XXIII), com o uso de uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq., KOH aq. ou uma mistura das mesmas, em um solvente como THF, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, resulta nos compostos da Fórmula (I).

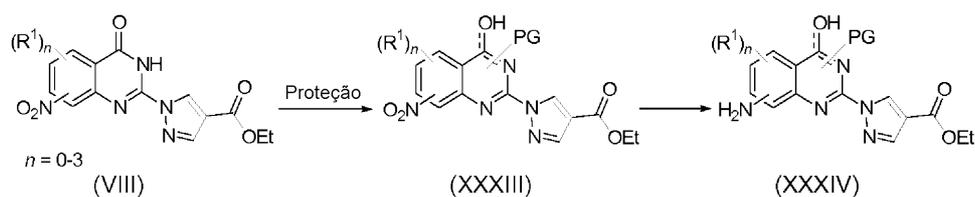
#### Esquema F



[0122] Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com o Esquema F. Os compostos de fórmula (XXXI) são oxidados com o uso de reagentes conhecidos como ácido metacloroperbenzoico ou complexo de ureia/peróxido de hidrogênio e similares, em um solvente adequado como DCE e similares, para resultar em compostos de fórmula (XXXII). Os sulfóxidos e sulfonas da fórmula (XXXII) são preparados, em que m é um ou dois, dependendo da estequiometria, do reagente de oxidação e/ou da reatividade do substrato. No caso de análogos de sulfóxido, os enantiômeros resultantes podem ser separados com o uso de procedimentos conhecidos na técnica

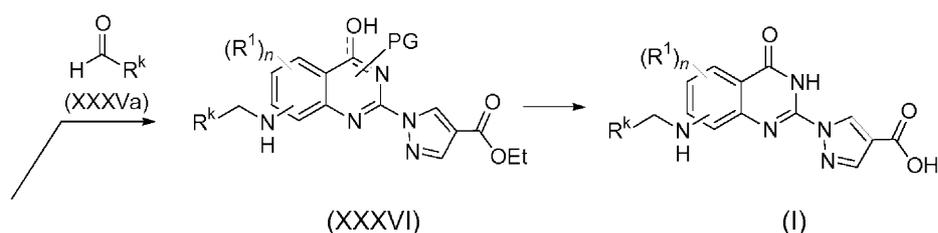
ca, como cromatografia quiral ou resolução clássica. A saponificação do grupo carbóxi no anel de pirazol com o uso de uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq., KOH aq. ou uma mistura das mesmas, em um solvente como THF, a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, resulta nos compostos da fórmula (I).

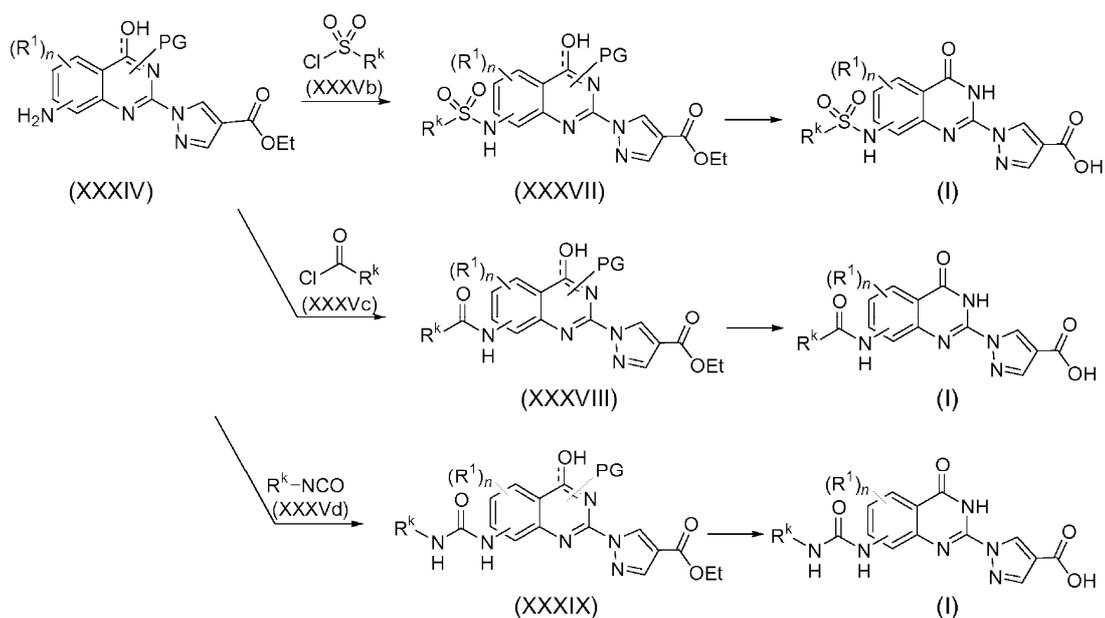
### Esquema G



[0123] Os compostos de fórmula (XXXIV) são preparados de acordo com o Esquema G. As quinazolinonas da fórmula (VIII) são protegidas com um grupo protetor adequado, como 2-clorometóxi-etiltrimetilsilano (SEMCI) ou cloreto de 2-metóxi etóxi metila (MEMCI), na presença de uma base como DIEA e similares, em um solvente como THF e similares, para resultar em compostos de fórmula (XXXIII). O grupo protetor, PG, protege o oxigênio ou nitrogênio da quinazolinona, ou uma mistura de espécies protegidas tanto de oxigênio como de nitrogênio, conforme indicado acima pelas linhas tracejadas. A redução do grupo nitro de compostos de fórmula (XXXIII), com o uso de métodos conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo pó de zinco na presença de uma solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$ , em um solvente como acetona e similares, resulta em intermediários anilina da fórmula (XXXIV).

### Esquema H





[0124] Os compostos de fórmula (XXXVI) são preparados de acordo com o Esquema G. A aminaçãõ redutora de quinazolinonas da fórmula (XXXIV), com o uso de métodos conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo mediante a reação de compostos de fórmula (XXXIV) com um aldeído adequado de fórmula (XXXVa), na presença de um agente redutor como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{NaCNBH}_3$ , em um solvente como 1,2-dicloro etano (DCE) e similares, com aditivos opcionais como ácido acético ou um ácido de Lewis adequado, resulta nas quinazolinonas da fórmula (XXXVI). A subsequente remoção do grupo protetor com o uso de um ácido como HCl, em um solvente adequado como EtOH, seguida de saponificação com uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq., KOH aq. ou uma mistura das mesmas, em um solvente como THF, resulta nos compostos da Fórmula (I).

[0125] Os compostos das fórmulas (XXXVII), (XXXVIII) e (XXXIX) são preparados de acordo com o Esquema G. As quinazolinonas da fórmula geral (XXXIV) são acopladas aos cloretos de sulfonila de fórmula (XXXVb), cloretos ácidos de fórmula (XXXVc), ou isocianatos de fórmula (XXXVd), comercialmente disponíveis ou sinteticamente acessíveis, na presença de uma base como DIEA, piridina e similares, em um solvente como THF e similares, a temperaturas na faixa de 0 °C a

60 °C, para resultar nos compostos de fórmula (XXXVII), (XXXVIII) e (XXXIX). A subsequente desproteção do grupo protetor com o uso de um ácido como HCl em um solvente adequado como EtOH, seguida de saponificação com uma base adequada como NaOH aq., LiOH aq., KOH aq. ou uma mistura das mesmas, em um solvente como THF, resulta em sulfonamidas da Fórmula (I), amidas da Fórmula (I) e uréias da Fórmula (I).

### Exemplos

#### Química:

[0126] Para a obtenção dos compostos descritos nos exemplos abaixo, bem como dos dados analíticos correspondentes, foram seguidos os protocolos experimentais e analíticos apresentados a seguir, exceto onde indicado em contrário.

[0127] Exceto onde especificado em contrário, as misturas de reação foram magneticamente agitadas à temperatura ambiente (rt). Nos casos em que as soluções foram "secas", as mesmas foram geralmente submetidas à secagem sobre um agente secante como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou MgSO<sub>4</sub>. Nos casos em que as misturas, soluções e extratos foram "concentrados", os mesmos foram tipicamente concentrados em um evaporador giratório sob pressão reduzida.

[0128] Cromatografia de camada fina (CCF) foi feita com o uso de placas de sílica-gel pré-revestidas com sílica-gel 60 F<sub>254</sub> 2,5 cm x 7,5 cm 250 µm ou 5,0 cm x 10,0 cm 250 µm Merck. A cromatografia de camada fina preparativa foi feita com o uso de placas pré-revestidas com sílica-gel 60 F<sub>254</sub> 20 cm x 20 cm 0,5 mm EM Science com uma zona de concentração de 20 cm x 4 cm.

[0129] A cromatografia em coluna rápida de fase normal (FCC) foi realizada sobre sílica-gel (SiO<sub>2</sub>), eluindo-se com hexanos/acetato de etila, exceto onde especificado em contrário.

[0130] A HPLC em fase reversa foi realizada em um equipamento

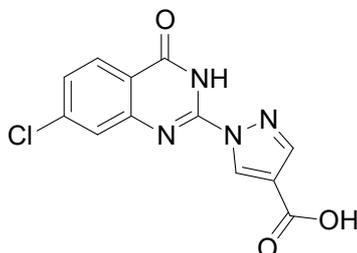
Hewlett Packard HPLC série 1100, com uma coluna Eclipse XDB-C<sub>8</sub> (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). A detecção foi feita com  $\lambda = 230, 254$  e 280 nm. O gradiente foi de 1 a 99% de acetonitrila/água (0,05% de ácido trifluoro acético) ao longo de 8,0 min, com uma taxa de fluxo de 0,75 mL/min. Alternativamente, a HPLC preparativa foi realizada em um sistema automatizado de HPLC Shimadzu, com o uso de manuseador de líquidos Gilson 215 e software LCMSsolution, com detecção de pico de UV feita com  $\lambda = 254$  nm e equipado com uma coluna Inertsil ODS-3 (3 µm, 30 X 100 mm) de fase reversa, gradiente móvel de 5 a 99% de acetonitrila/água (0,05% de ácido trifluoroacético) ao longo de 7 min e taxas de fluxo de 80 mL/min. A coluna foi aquecida até 45 °C com um banho de água quente. Alternativamente, a HPLC preparativa foi realizada em um sistema automatizado de HPLC Dionex APS, com o uso de software Chromeleon com detecção de pico UV feita com  $\lambda = 220$  e 254 nm, e equipada com uma coluna Sunfire prep C18 OBD (5 µm, 30 X 150 mm) de fase reversa, gradiente móvel de 15 a 100% de acetonitrila/água (0,05% de ácido trifluoroacético) ao longo de 10 a 20 min e com taxas de fluxo de 20 mL/min.

[0131] Os espectros de massa (EM) foram obtidos em um equipamento Agilent série 1100 MSD, equipado uma fonte multimodo positiva e negativa ESI/APCI, exceto onde indicado em contrário.

[0132] Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Bruker modelo DRX. O formato dos dados de <sup>1</sup>H RMN abaixo consiste em: deslocamento químico, em ppm, para baixo da referência de tetrametil silano (multiplicidade aparente, constante de acoplamento *J* em Hz, integração).

[0133] Os nomes químicos foram gerados com o uso de ChemDraw Versão 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, EUA) ou ACD/Name Versão 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Exemplo 1: ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0134] Etapa A: preparação de 7-cloro-1H-quinazolina-2,4-diona. Uma mistura de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (2,00 g, 11,6 mmol) e ureia (2,80 g, 46,6 mmol) foi aquecida até 200 °C durante 1 h. A mistura foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, e a massa resultante foi cuidadosamente triturada com água. O produto foi coletado por filtração (2,30 g, 100%). Os dados de EM e RMN estão em concordância com aqueles que foram anteriormente descritos: "Organic Process Research & Development", 2003, 7, 700-706. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,00 (br s, 2H), 8,59-8,53 (m, 1H), 7,93-7,80 (m, 2H).

[0135] Etapa B: preparação de 2,4,7-tricloroquinazolina. Uma mistura de 7-cloro-1H-quinazolina-2,4-diona (2,0 g, 10 mmol) foi suspensa em ACN (50 mL), sendo então adicionado POCl<sub>3</sub> (5,0 mL, 55 mmol). Isso foi seguido pela adição de DIEA (5,0 mL, 28 mmol). A mistura resultante foi aquecida até o refluxo durante 36 h, deixada resfriar naturalmente até a temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi cuidadosamente tratado com gelo e bicarbonato de sódio. O sólido resultante foi coletado por filtração e submetido a secagem. A purificação cromatográfica (EtOAc/hexanos 0:100 a 10:90) resultou no composto do título (2,1 g, 89%). Os dados de EM e RMN estão em concordância com aqueles que foram anteriormente descritos: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, 11, 2439–2444. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H).

[0136] Etapa C: preparação de 2,7-dicloro-4-oxoquinazolina. Uma

solução aquosa de hidróxido de sódio a 1,0 M (19 mL, 19 mmol) foi adicionada a uma mistura de 2,4,7-tricloroquinazolina (2,0 g, 8,5 mmol) e THF (30 mL) que havia sido resfriada até 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer naturalmente até a temperatura ambiente e foi agitada vigorosamente durante 2 h. A mistura foi concentrada para remover o THF, e a fase aquosa restante foi resfriada até 0 °C e acidificada mediante a adição de solução aquosa de HCl a 1,0 M (25 mL). A mistura resultante foi deixada em repouso a 0 °C durante 20 min, e o sólido foi coletado por filtração e submetido a secagem para resultar no composto do título (1,7 g, 92%). Os dados de EM e RMN estão em concordância com aqueles que foram anteriormente descritos: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50, 2297-2300.

[0137] Etapa D: preparação de 2,7-dicloro-4-(2-metóxi-etóxi metóxi)-quinazolina. O cloreto de 2-metóxi etóxi metila (1,0 mL, 8,8 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 2,7-dicloro-4-oxoquinazolina (1,7 g, 7,8 mmol), DIEA (2,1 mL, 12 mmol) e THF (20 mL). A reação foi deixada prosseguir à temperatura ambiente durante 16 h e, então, foi adicionado EtOAc (250 mL). A solução foi lavada com água (2 X 100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi, então, seca e concentrada, e o resíduo resultante foi triturado com EtOH para resultar no composto do título (2,0 g, 83%). Esse material foi usado diretamente, sem purificação adicional.

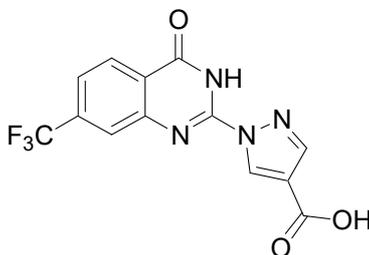
[0138] Etapa E: preparação de éster etílico de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de 2,7-dicloro-4-(2-metóxi-etóxi metóxi)-quinazolina (0,68 g, 2,2 mmol), etil pirazol-4-carboxilato (0,34 g, 2,4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 3,6 mmol) e DMF anidra (10 mL) foi aquecida até 120 °C durante 20 min e, então, foi resfriada até 0 °C. A mistura foi cuidadosamente diluída com HCl aq. 1 M (30 mL). A mistura foi deixada aquecer naturalmente até a temperatura ambiente, e o precipitado foi coletado por filtração para

resultar no composto do título (0,35 g, 50%). EM (Cl): massa calculada para  $C_{14}H_{11}ClN_4O_3$ , 318,7; m/z encontrada, 317,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,04 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0139] Etapa F: preparação de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (240 mg, 0,74 mmol), LiOH aq. 1 M (4,0 mL) e THF (6 mL) foi rapidamente agitada durante 6 h. A mistura foi concentrada para remover o THF, e o resíduo aquoso foi resfriado até 0 °C e acidificado até pH 2 com HCl aq. 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (205 mg, 71%). EM (Cl): massa calculada para  $C_{12}H_7ClN_4O_3$ , 290,7; m/z encontrada, 289,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,99 (br s, 2H), 8,93 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H).

[0140] Os compostos dos exemplos 2 a 16 foram preparados com o uso de métodos análogos àqueles descritos no exemplo 1.

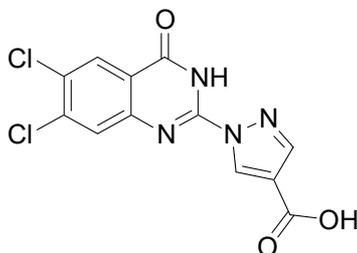
Exemplo 2: ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0141] O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos no exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzoico na etapa A. EM (Cl): massa calculada para  $C_{13}H_7F_3N_4O_3$ , 324,2; m/z encontrada, 323,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 14,17 – 12,12 (br m, 2H), 8,98 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,32 (d,

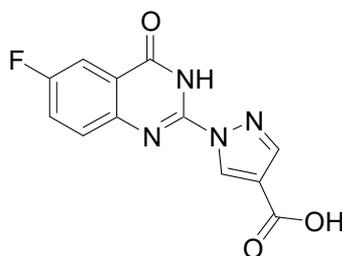
$J = 8,3$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H).

Exemplo 3: ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



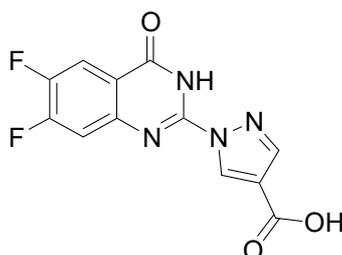
[0142] O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos no exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-4,5-diclorobenzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{12}H_6Cl_2N_4O_3$ , 325,1; m/z encontrada, 323,0  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,58 – 12,82 (br m, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

Exemplo 4: ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



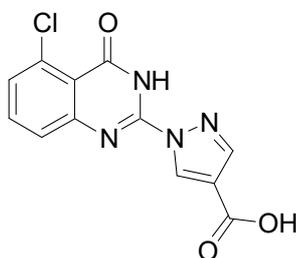
[0143] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{12}H_7FN_4O_3$ , 274,2; m/z encontrada, 273,0  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,53 – 12,42 (br m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 – 7,65 (m, 3H).

Exemplo 5: ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de trifluoroacetato.



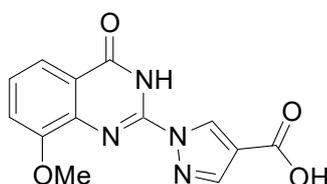
[0144] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico na etapa A. O composto do título foi purificado por meio de HPLC preparativa em fase reversa. EM (ESI): massa calculada para  $C_{12}H_6F_2N_4O_3$ , 292,2; m/z encontrada, 209,9  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,79 – 12,30 (br m, 2H), 8,95 – 8,87 (br m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

Exemplo 6: ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0145] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-6-clorobenzoico na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{12}H_7ClN_4O_3$ , 290,7; m/z encontrada, 289,0  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,39 – 12,49 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H).

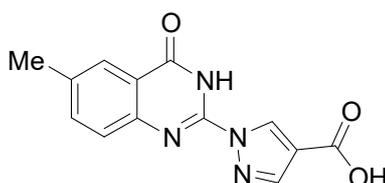
Exemplo 7: ácido 1-(8-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0146] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

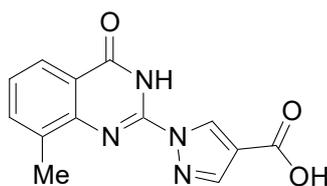
exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-3-metóxi benzoico na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_4$ , 286,2; m/z encontrada, 287,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,97 (br s, 1H), 12,85 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Exemplo 8: ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



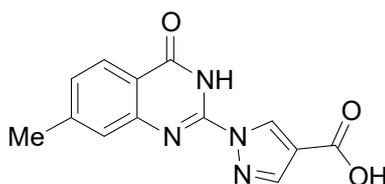
[0147] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-5-metilbenzoico na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_3$ , 270,2; m/z encontrada, 271,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,14 - 12,84 (br s, 1H), 12,82 - 12,56 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

Exemplo 9: ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



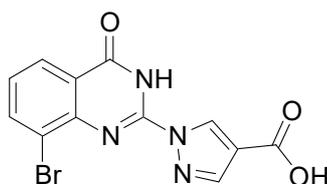
[0148] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-3-metilbenzoico na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_3$ , 270,3; m/z encontrada, 269,2  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,29 - 12,58 (br m, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Exemplo 10: ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



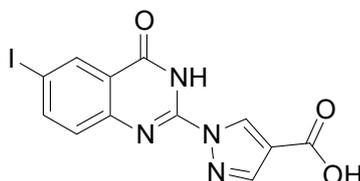
[0149] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-4-metilbenzoico na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_3$ , 270,3; m/z encontrada, 271,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,97 (br s, 1H), 12,70 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Exemplo 11: ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0150] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-3-bromobenzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{12}H_7BrN_4O_3$ , 335,1; m/z encontrada, 333,0  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,31 – 12,94 (br s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 – 8,07 (m, 2H), 7,41 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H).

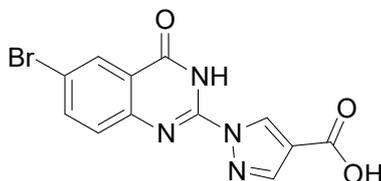
Exemplo 12: ácido 1-(6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0151] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-5-iodobenzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{12}H_7IN_4O_3$ , 382,1; m/z encontrada, 380,9  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,5$

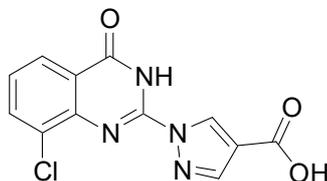
Hz, 1H).

Exemplo 13: ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



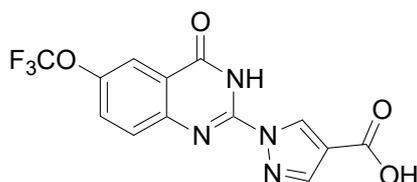
[0152] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-5-bromobenzoico na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_7BrN_4O_3$ , 335,1; m/z encontrada, 336,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,87 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,5, 1,9$  Hz, 1H).

Exemplo 14: ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0153] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-3-clorobenzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{12}H_7ClN_4O_3$ , 290,7; m/z encontrada, 292,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,13 (br s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H).

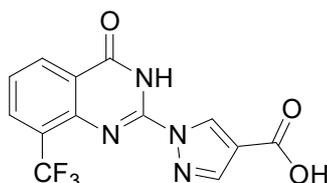
Exemplo 15: ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0154] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

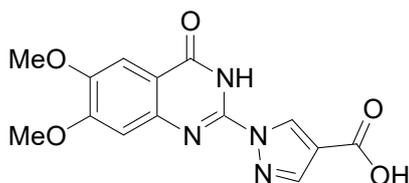
exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-5-trifluorometóxi benzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{13}H_7F_3N_4O_4$ , 340,2; m/z encontrada, 341,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (br s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 – 7,79 (br m, 2H).

Exemplo 16: ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0155] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 1, com o uso de ácido 2-amino-3-trifluorometilbenzoico na etapa A. EM (CI): massa calculada para  $C_{13}H_7F_3N_4O_3$ , 324,2; m/z encontrada, 325,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,28 (br s, 1H), 13,15 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,64 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H).

Exemplo 17: ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0156] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[(3,4-dimetóxi-fenilamino)-etóxi carbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma solução de 3,4-dimetóxi anilina (0,15 g, 1,0 mmol), isotiocianato-formiato de etila (0,14 mL, 1,2 mmol) e DCM (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol), pirazol-4-carboxilato de etila (0,17 g, 1,2 mmol) e EDCI (0,19 g, 1,2 mmol) foram adicionados, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A mistura foi concentrada, diluída em água e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca e concentrada para resultar no composto cru do título (390 mg, 100%). Esse material foi usado sem

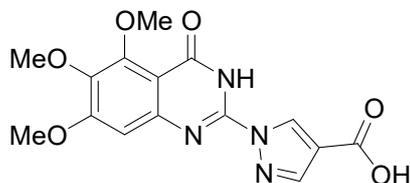
purificação. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{22}N_4O_6$ , 390,4; m/z encontrada, 391,4  $[M+H]^+$ .

[0157] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

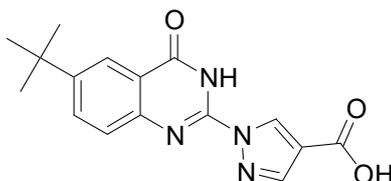
Clorotrimetilsilano (1,26 mL, 10,0 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-[(3,4-dimetóxi-fenilamino)-etóxi carbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,39 g, 1,0 mmol) e DMF (3 mL), e a mistura resultante foi aquecida até 80 °C durante 16 h, em um tubo lacrado. A mistura de reação foi resfriada, e adicionou-se água (2 mL). A mistura de reação crua foi concentrada sob pressão reduzida, e a mistura aquosa resultante foi ajustada para pH 7 com o uso de  $NH_4OH$  aquoso a 2 M. O resíduo foi cuidadosamente triturado e coletado por filtração a vácuo. O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa (0,28 g, 81%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{16}H_{16}N_4O_5$ , 344,4; m/z encontrada, 345,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,06 -12,23 (br m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0158] Etapa C: preparação de ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,28 g, 0,81 mmol),  $KOH$  aq. 1 M (3,0 mL) e THF (3,0 mL) foi agitada durante 4 h. A mistura foi concentrada para remover o THF, e o resíduo aquoso foi acidificado até pH 2 com  $HCl$  aq. 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (0,23 g, 89%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{14}H_{12}N_4O_5$ , 316,3; m/z encontrada, 317,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,32 -12,29 (br m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

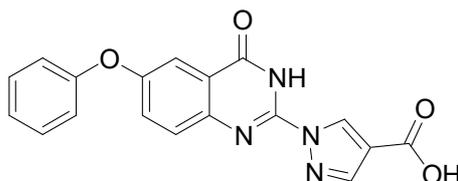
Exemplo 18: ácido 1-(5,6,7-trimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico.

[0159] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 3,4,5-trimetóxi-anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{15}H_{15}N_4O_6$ , 346,3; m/z encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,16-12,82 (br m, 1H), 12,64-12,20 (br m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Exemplo 19: ácido 1-(6-ter-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

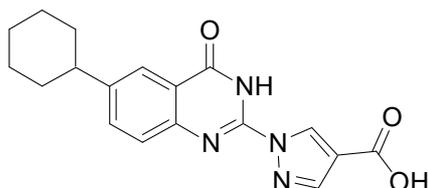
[0160] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-ter-butilanilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{16}H_{16}N_4O_3$ , 312,3; m/z encontrada, 313,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,90 (br m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 20: ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

[0161] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-fenóxi anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_4$ , 348,3; m/z encontrada, 349,2  $[M+H]^+$ .

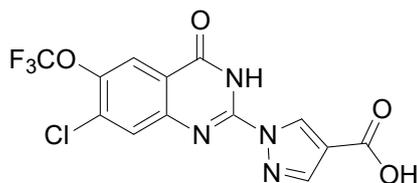
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,16-12,96 (br m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 2,9, 1H), 7,48 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 7,25 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H).

Exemplo 21: ácido 1-(6-cicloexil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



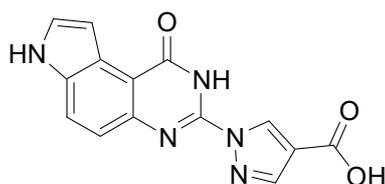
[0162] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-cicloexil anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ , 338,3;  $m/z$  encontrada, 339,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,95 (s, 1H), 12,78 - 12,59 (br m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 1,82 (d,  $J = 12,7$  Hz, 4H), 1,72 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,44 (dd,  $J = 24,5, 12,6$  Hz, 4H), 1,29 (s, 1H).

Exemplo 22: ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



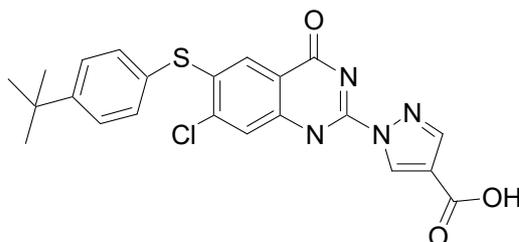
[0163] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 3-cloro, 4-trifluorometóxi anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ , 374,6;  $m/z$  encontrada, 375,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,49 - 13,16 (br m, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Exemplo 23: ácido 1-(1-oxo-2,7-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0164] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 5-aminoindol na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{14}H_9N_5O_3$ , 295,3; m/z encontrada, 296,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11,79 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,62 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,30 (s, 1H).

Exemplo 24: ácido 1-[6-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



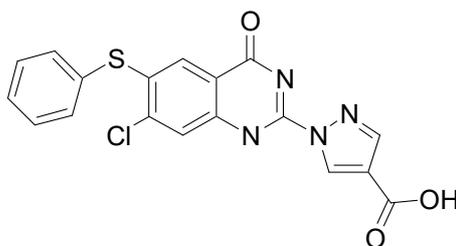
[0165] Etapa A: preparação de 1-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-2-cloro-4-nitro-benzeno. O 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno puro (DBU, 1,2 mL, 7,8 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 4-ter-butiltiofenol (0,95 g, 5,7 mmol), 3,4-dicloronitrobenzeno (1,0 g, 5,2 mmol) e DMF (15 mL). A solução foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente e, então, durante 1 h a 60 °C. A mistura foi deixada resfriar naturalmente e, então, foi vertida sobre gelo. O precipitado amarelo resultante foi coletado e submetido a secagem. O produto cru foi usado sem purificação adicional.

[0166] Etapa B: preparação de 4-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-3-cloroanilina. O 1-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-2-cloro-4-nitro-benzeno foi dissolvido em acetona (15 mL), adicionou-se  $NH_4Cl$  aquoso saturado (5 mL) e, então, a mistura foi resfriada até 0 °C. Pó de zinco sólido (3,7 g, 56 mmol) foi adicionado em porções ao longo de 10 min, sob agitação rápida. A mistura foi deixada aquecer naturalmente até a tempera-

tura ambiente e foi agitada durante 3 h. A mistura foi diluída com EtOAc (250 mL), seca, e filtrada através de Celite®. A remoção do solvente resultou em um resíduo amarelo, o qual foi usado sem purificação adicional. EM (ESI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNS, 291,1; m/z encontrada 292,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,33 - 7,21 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,5, 2H), 6,77 (d, *J* = 2,4, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,4, 2,4, 1H), 5,80 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

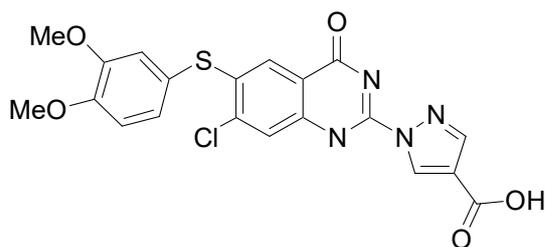
[0167] Etapa C: preparação de ácido 1-[6-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-3-cloroanilina. EM (ESI): massa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 454,9; m/z encontrada, 455,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,01 (br s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4, 2H), 1,22 (s, 9H).

Exemplo 25: ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil sulfanil-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



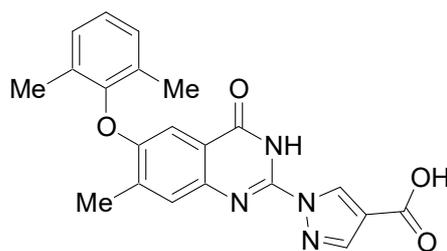
[0168] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 24, com o uso de tiofenol na etapa A. EM (ESI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 398,0; m/z encontrada, 399,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,04 (br s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 6H).

Exemplo 26: ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-fenil sulfanil)-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0169] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 24, com o uso de 3,4-dimetóxi tiofenol na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{15}ClN_4O_5S$ , 458,9 m/z encontrada, 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,02 (br s, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Exemplo 27: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0170] Etapa A: preparação de 4-(2,6-dimetil-fenóxi)-3-metil-nitrobenzeno. Uma solução de 2,6-dimetilfenol (0,87 g, 7,1 mmol), carbonato de potássio (0,98 g, 7,1 mmol), 2-fluoro-5-nitrotolueno (1,0 g, 6,4 mmol) e DMF (20 mL) foi agitada a 100 °C durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com 100 mL de água e extraída com 250 mL de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada para resultar no composto cru do título (1,5 g, 92%). Esse material foi usado sem purificação. EM (ESI): massa calculada para  $C_{15}H_{15}NO_3$ , 257,3; m/z encontrada, 258,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,16 (dd,  $J = 2,8, 0,7$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J = 9,1, 2,7$  Hz, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

[0171] Etapa B: preparação de 4-(2,6-dimetil-fenóxi)-3-metil-

anilina. O pó de zinco (3,86 g, 59,1 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 4-(2,6-dimetil-fenóxi)-3-metil-nitrobenzeno (1,5 g, 5,9 mmol), acetona (20 mL) e cloreto de amônio aquoso saturado (20 mL) a 0 °C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com 200 mL EtOAc e filtrada através de terra diatomácea. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada para resultar no composto cru do título (0,79 g, 59%). Esse material foi usado sem purificação. EM (ESI): massa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO, 227,3; m/z encontrada, 227,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,60 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

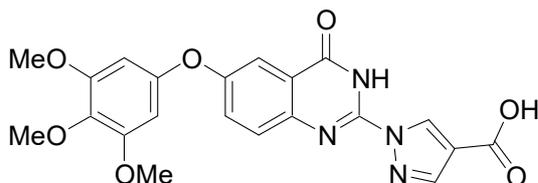
[0172] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-[[4-(2,6-dimetil-fenóxi)-3-metil-fenilamino]-etóxi carbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma solução de 4-(2,6-dimetil-fenóxi)-3-metil-anilina (0,80 g, 3,5 mmol), isotiocianatoformiato de etila (0,40 mL, 3,5 mmol) e DCM (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Pirazol-4-carboxilato de etila (0,54 g, 3,9 mmol) e DIC (0,54 mL, 3,5 mmol) foram adicionados, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada e purificada por FCC (EtOAc/hexanos de 0:100 a 50:50), para resultar no composto do título (0,97 g, 60%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 464,5; m/z encontrada, 465,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0173] Etapa D: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de titânio (IV) (0,25 mL, 2,3 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-[[4-(2,6-dimetil-fenóxi)-3-metil-fenilamino]-etóxi carbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,97 g, 2,1 mmol) e DCE (10 mL), e a mistura resultante foi aquecida até 90

°C durante 16 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em 50 mL de EtOH. A mistura foi agitada durante 30 min e concentrada até secar. O sólido foi purificado por FCC (CH<sub>3</sub>CN/DCM, gradiente de 0:100 a 20:80) para resultar no composto do título (0,28 g, 32%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 418,4; m/z encontrada, 419,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,77 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0174] Etapa E: preparação de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,25 g, 0,60 mmol), KOH aq. 1 M (5,0 mL) e THF (5,0 mL) foi agitada durante 4 h. A mistura foi concentrada para remover o THF, e o resíduo aquoso foi acidificado até pH 2 com HCl aq. 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (0,22 g, 93%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 390,1; m/z encontrada, 391,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,99 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 6H).

Exemplo 28: ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

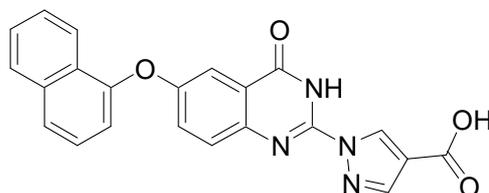


[0175] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[[4-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-fenilamino]-etóxicarbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

exemplo 27, etapas de A a C, com o uso de 3,4,5-trimetóxi-fenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{25}H_{28}N_4O_8$ , 512,5; m/z encontrada, 513,2  $[M+H]^+$ .

[0176] Etapa B: preparação de ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas D e E, com o uso de clorotrimetilsilano em vez de cloreto de titânio (IV) na etapa D. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{18}N_4O_7$ , 438,1; m/z encontrada, 439,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,68 (s, 3H).

Exemplo 29: ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



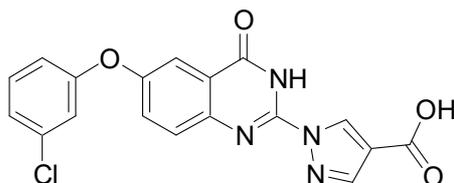
[0177] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-{etóxi carbonilimino-[4-(naftalen-1-ilóxi)-fenilamino]-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de A a C, com o uso de 1-naftol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{26}H_{24}N_4O_5$ , 472,2; m/z encontrada, 473,2  $[M+H]^+$ .

[0178] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de titânio (IV) (0,86 mL, 7,8 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-{etóxi carbonilimino-[4-(naftalen-1-ilóxi)-fenilamino]-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico (0,74 g, 1,6 mmol) e DCE (10 mL), e a mistura resultante foi aquecida até 90 °C durante 16 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida

em 50 mL de EtOH. A mistura foi agitada durante 30 min, e o precipitado sólido foi coletado por filtração a vácuo (0,46 g, 69%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{24}H_{18}N_4O_4$ , 426,1; m/z encontrada, 427,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,87 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0179] Etapa C: preparação de ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,42 g, 0,99 mmol), KOH aq. 1 M (5,0 mL) e THF (5,0 mL) foi agitada durante 4 h. A mistura foi concentrada para remover o THF, e o resíduo aquoso foi acidificado até pH 2 com HCl aq. 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (0,34 g, 86%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{14}N_4O_4$ , 398,1; m/z encontrada, 399,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 7,62 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H).

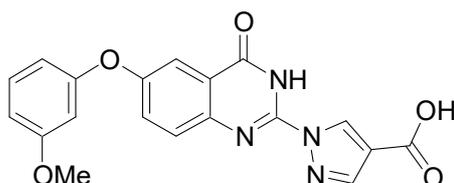
Exemplo 30: ácido 1-[6-(3-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0180] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 3-clorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_4$ , 382,1; m/z en-

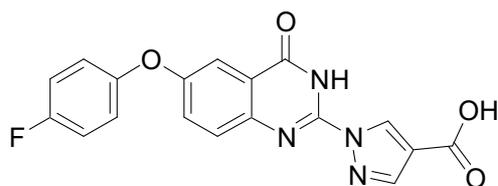
contrada, 383,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,00 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

Exemplo 31: ácido 1-[6-(3-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



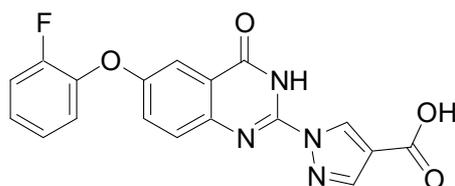
[0181] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 28, com o uso de 3-metóxi fenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 378,1; m/z encontrada, 379,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,99 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

Exemplo 32: ácido 1-[6-(4-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



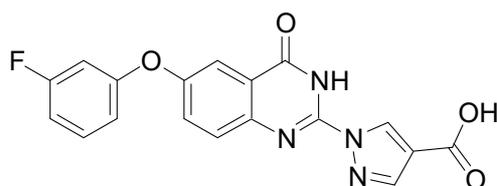
[0182] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 4-fluorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 366,1; m/z encontrada, 367,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,89 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H).

Exemplo 33: ácido 1-[6-(2-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



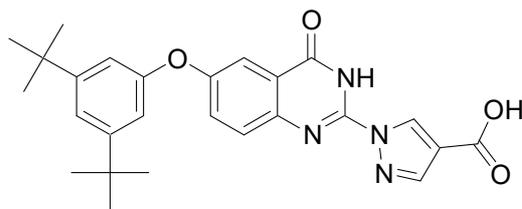
[0183] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2-fluorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}FN_4O_4$ , 366,1; m/z encontrada, 367,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 4H).

Exemplo 34: ácido 1-[6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0184] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 3-fluorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}FN_4O_4$ , 366,1; m/z encontrada, 367,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,97 – 12,79 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (dd,  $J = 15,1, 8,2$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 17,0, 9,2$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

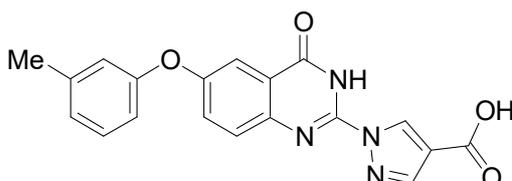
Exemplo 35: ácido 1-[6-(3,5-di-ter-butil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0185] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 3,5-di-ter-butilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{26}H_{28}N_4O_4$ , 460,2; m/z

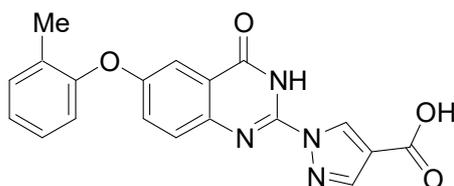
encontrada, 461,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,99 (s, 1H), 12,93 – 12,74 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 18H).

Exemplo 36: ácido 1-(4-oxo-6-m-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



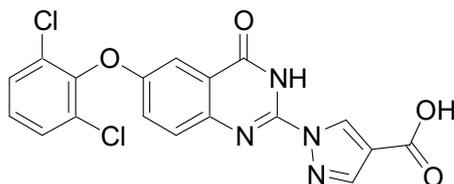
[0186] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 3-metil fenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 362,1; m/z encontrada, 363,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,96 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 37: ácido 1-(4-oxo-6-o-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



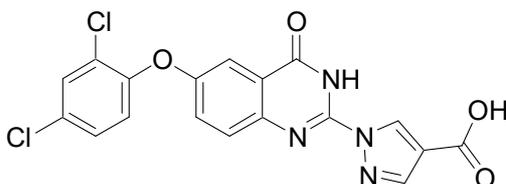
[0187] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2-metil fenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 362,1; m/z encontrada, 363,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,99 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H).

Exemplo 38: ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



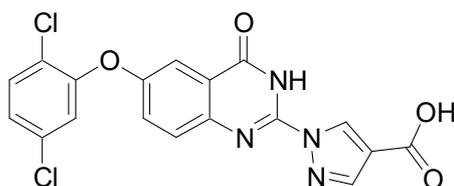
[0188] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-diclorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$ , 416,0; m/z encontrada, 417,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,94 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,60 (dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,17 (s, 1H).

Exemplo 39: ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0189] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,4-diclorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$ , 416,0; m/z encontrada, 417,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,96 (s, 1H), 12,94 – 12,73 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,8, 2,5$  Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

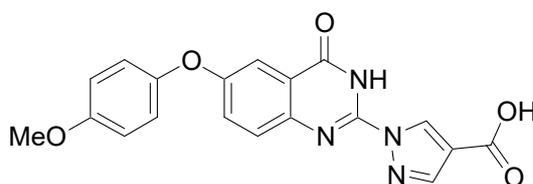
Exemplo 40: ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0190] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

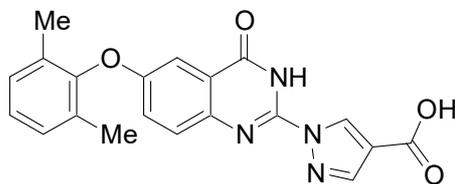
exemplo 29, com o uso de 2,5-diclorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$ , 416,0; m/z encontrada, 417,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,95 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 4,1$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

Exemplo 41: ácido 1-[6-(4-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0191] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 4-metóxi fenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A, e com a adição de 1,5 eq. de 2,6-di-ter-butilpiridina na etapa D. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_5$ , 378,1; m/z encontrada, 379,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,93 (s, 1H), 12,88 – 12,67 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

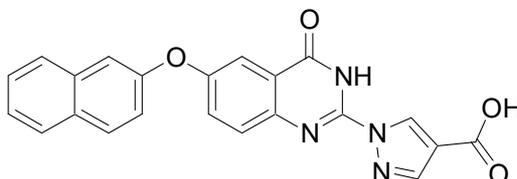
Exemplo 42: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0192] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-dimetilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{16}N_4O_4$ , 376,1; m/z encontrada, 377,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,82 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,18 (dd,  $J = 8,3, 6,6$  Hz, 1H),

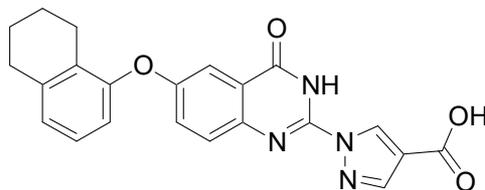
7,08 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

Exemplo 43: ácido 1-[6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



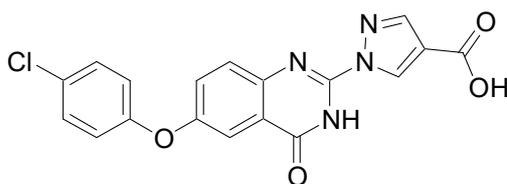
[0193] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2-naftol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{14}N_4O_4$ , 398,1; m/z encontrada, 399,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 3H), 7,39 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H).

Exemplo 44: ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



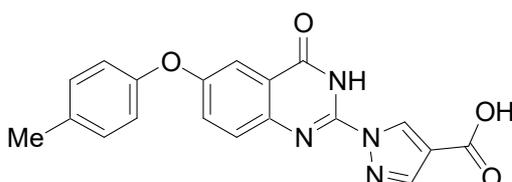
[0194] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{18}N_4O_4$ , 402,1; m/z encontrada, 403,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 4H).

Exemplo 46: ácido 1-[6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



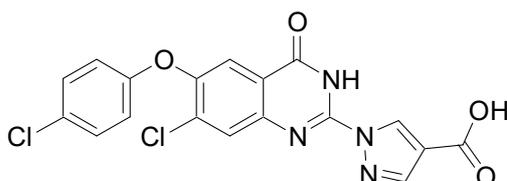
[0195] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, etapas de C a E, com o uso de 4-(4-cloro-fenóxi)-fenilamina na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_4$ , 382,1; m/z encontrada, 383,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,9$  Hz, 3H), 7,18 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H).

Exemplo 47: ácido 1-(4-oxo-6-p-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0196] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, etapas de C a E, com o uso de 4-p-tolilóxi-fenilamina na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_4$ , 362,1; m/z encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,06 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

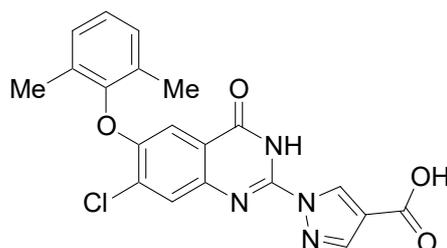
Exemplo 48: ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0197] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, etapas de C a E, com o uso de 3-cloro-4-(4-cloro-fenóxi)-

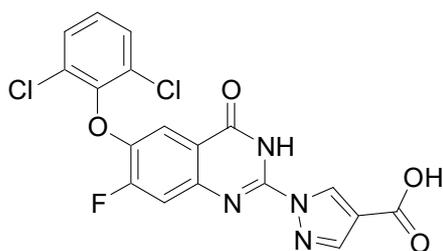
fenilamina na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$ , 416,0; m/z encontrada, 417,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H).

Exemplo 49: ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



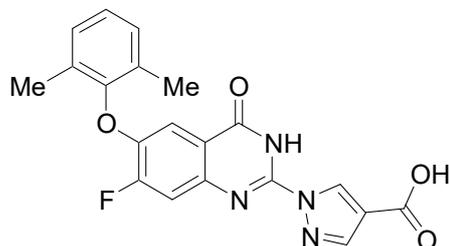
[0198] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-dimetilfenol e 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{15}ClN_4O_4$ , 410,1; m/z encontrada, 411,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,22 (dd,  $J = 8,4, 6,5$  Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

Exemplo 50: ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

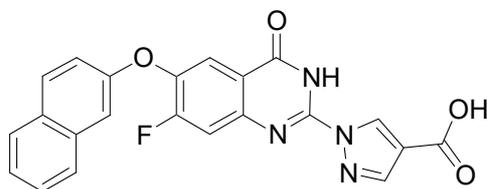


[0199] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-diclorofenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_9Cl_2FN_4O_4$ , 434,0; m/z encontrada, 435,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,98 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,49 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H).

Exemplo 51: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-

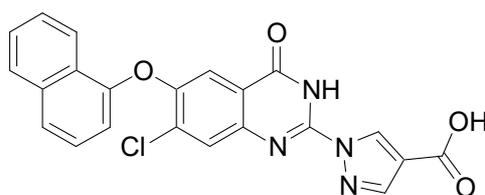
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

[0200] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-dimetilfenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{15}FN_4O_4$ , 394,1; m/z encontrada, 395,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,92 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 7,21 (dd,  $J = 8,7, 6,0$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 2,11 (s, 6H).

Exemplo 52: ácido 1-[7-fluoro-6-(naftaleno-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

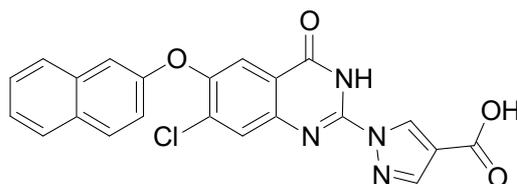
[0201] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2-naftol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{13}FN_4O_4$ , 416,1; m/z encontrada, 417,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (dd,  $J = 10,8, 4,1$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H).

Exemplo 53: ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



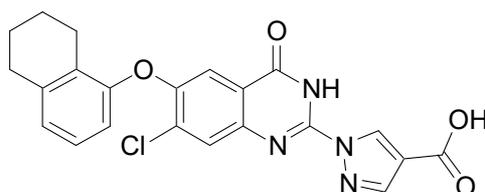
[0202] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 1-naftol e 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{13}ClN_4O_4$ , 432,1; m/z encontrada, 433,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,03 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,88 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,60 (ddd,  $J = 24,5, 15,4, 7,5$  Hz, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H).

Exemplo 54: ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0203] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2-naftol e 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{13}ClN_4O_4$ , 432,1; m/z encontrada, 433,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,05 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H).

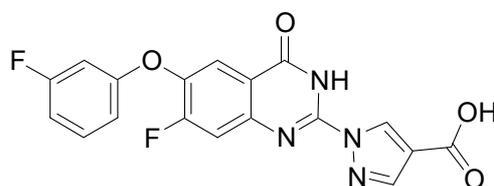
Exemplo 55: ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0204] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ol e 2-cloro-1-

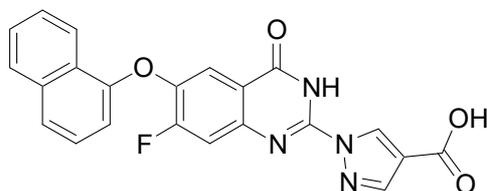
fluoro-4-nitro-benzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{17}ClN_4O_4$ , 436,1; m/z encontrada, 437,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 1,77 – 1,67 (m, 4H).

Exemplo 56: ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0205] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 3-fluorofenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}F_2N_4O_4$ , 384,1; m/z encontrada, 385,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,08 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,00 – 6,95 (m, 1H).

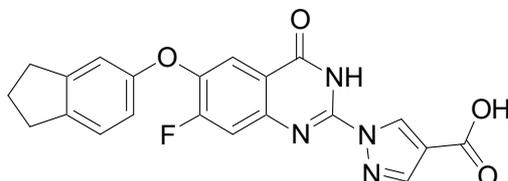
Exemplo 57: ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0206] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 1-naftol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{22}H_{13}FN_4O_4$ , 416,1; m/z encontrada, 417,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,05 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (t,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 7,86 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,63 (td,  $J = 13,7, 5,9$  Hz, 2H), 7,55 (t,  $J = 7,9$

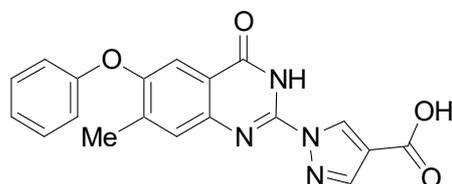
Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H).

Exemplo 58: ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



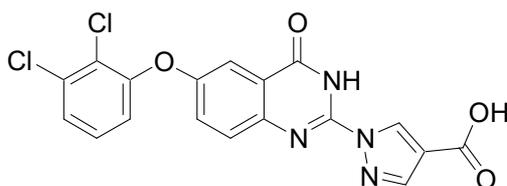
[0207] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 5-indanol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{15}FN_4O_4$ , 406,1;  $m/z$  encontrada, 407,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,04 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,93 (dd,  $J = 8,1$ , 2,3 Hz, 1H), 2,88 (t,  $J = 7,4$  Hz, 4H), 2,06 (p,  $J = 7,5$  Hz, 2H).

Exemplo 59: ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



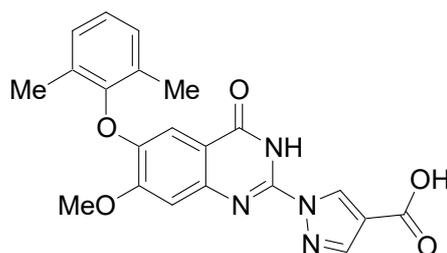
[0208] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de fenol e 2-fluoro-5-nitrotolueno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_4$ , 362,1;  $m/z$  encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,6$ , 7,5 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

Exemplo 60: ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



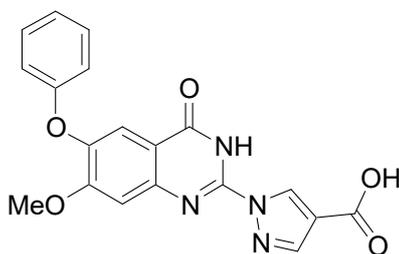
[0209] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,3-diclorofenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$ , 416,0; m/z encontrada, 417,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,97 – 12,67 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

Exemplo 61: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



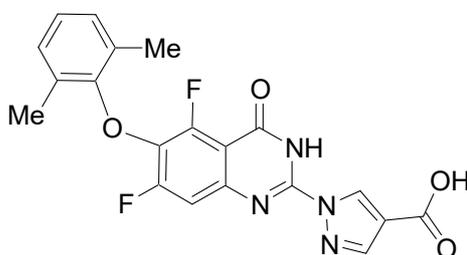
[0210] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-dimetilfenol e 4-fluoro-3-metóxi nitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{18}N_4O_5$ , 406,1; m/z encontrada, 407,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J = 8,5, 6,3$  Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,07 (s, 6H).

Exemplo 62: ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



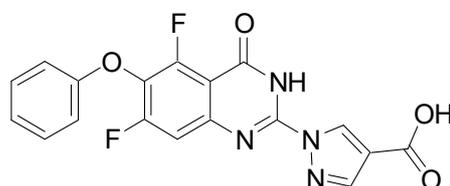
[0211] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de fenol e 4-fluoro-3-metóxi nitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_5$ , 378,1; m/z encontrada, 379,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dd,  $J = 8,6$ , 7,5 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

Exemplo 63: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0212] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 2,6-dimetilfenol e 3,4,5-trifluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{14}F_2N_4O_4$ , 412,1; m/z encontrada, 413,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,07 (s, 2H), 8,91 (d,  $J = 0,4$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,06 (dd,  $J = 8,5$ , 6,2 Hz, 1H), 2,16 (s, 6H).

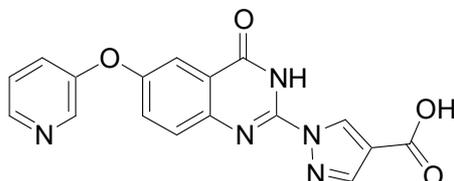
Exemplo 64: ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenóxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0213] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de fenol e 3,4,5-trifluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{10}F_2N_4O_4$ , 384,1; m/z encontrada, 385,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,10 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 8,6$ , 7,5

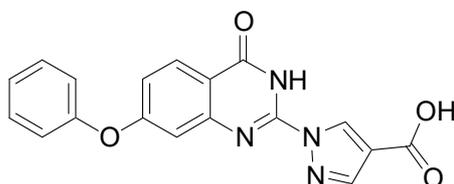
Hz, 2H), 7,14 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).

Exemplo 65: ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



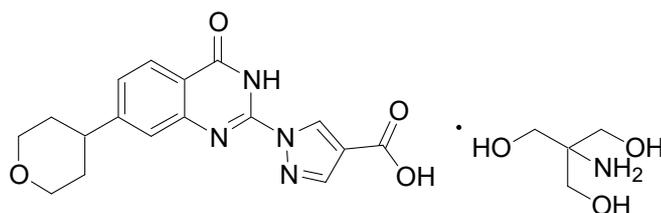
[0214] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, com o uso de 3-hidróxi piridina e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{17}H_{11}N_5O_4$ , 349,1; m/z encontrada, 350,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,96 – 12,70 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H).

Exemplo 66: ácido 1-(4-oxo-7-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0215] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 29, etapas de C a E, com o uso de 3-fenóxi anilina na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_4$ , 348,1; m/z encontrada, 349,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,97 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,31 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,96 (s, 1H).

Exemplo 67: ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-piran-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de tris(hidróxi metil) aminometano.



[0216] Etapa A: preparação de éster ter-butilico de ácido [4-(4-hidróxi-tetra-hidro-piran-4-il)-fenil]-carbâmico. THF (50 mL) em um frasco de 500 mL com gargalo único, submetido a secagem em forno, foi resfriado em um banho a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sob  $\text{N}_2$ . Uma solução de *n*-butil lítio em hexanos (15,4 mL, 2,5 M, 38,6 mmol) foi adicionada por gotejamento via seringa, ao longo de 10 min. A solução incolor foi agitada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. N-Boc-4-bromoanilina (5,00 g, 18,4 mmol), dissolvido em 10 mL de THF, foi adicionado por gotejamento ao longo de 10 min com agitação e, então, agitado durante um período adicional de 30 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tetra-hidroTetra-hidro-4H-piran-4-ona (2,02 g, 20,2 mmol) em 5 mL de THF foi adicionado por gotejamento ao longo de 10 min. Após 150 min, a mistura de reação foi deixada aquecer naturalmente até a temperatura ambiente, sendo então adicionada a 200 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, e extraída com éter (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL) e salmoura (50 mL), e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . A filtração e a concentração resultaram no produto cru que foi recristalizado a partir de 70 mL de DCM, para resultar no produto purificado sob a forma de um sólido branco (2,29 g, 42%). EM (ESI): massa calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ , 293,3; *m/z* encontrada, 276,1  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,6\text{ Hz}$ , 2H), 6,48 (s, 1H), 3,90 (m, 4H), 2,30 – 1,98 (m, 2H), 1,68 (d,  $J = 12,1\text{ Hz}$ , 2H), 1,52 (s, 9H).

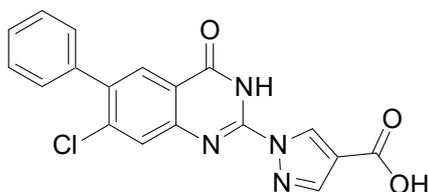
[0217] Etapa B: preparação de sal de ácido 4-(tetra-hidro-piran-4-il)-fenilamina trifluoro acético. O éster ter-butilico de ácido 4-(4-hidróxi-tetra-hidro-piran-4-il)-fenil]-carbâmico (1,85 g, 6,31 mmol) foi suspenso em 40 mL de DCM e 20 mL de trietilsilano, sendo sonificado durante 2 min. TFA (40 mL) foi adicionado e se desenvolveu uma solução inco-

lor. Esta foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 16 h e, então, concentrada a vácuo para resultar no produto sob a forma de um sólido amorfo (2,40 g, 75%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{11}H_{14}NO$ , 177,2; m/z encontrada, 178,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO): 10,17 (s, 3H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,13 - 3,81 (m, 2H), 3,43 (td, J = 11,2, 3,4 Hz, 2H), 2,97 - 2,64 (m, 1H), 1,91 - 1,35 (m, 3H).

[0218] Etapa C: preparação de ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-piran-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado a partir de sal de ácido 4-(tetra-hidro-piran-4-il)-fenilamina trifluoro acético, com o uso dos procedimentos descritos no EXEMPLO 27, etapas C, D e E, substituindo-se DIC por EDCI na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{17}H_{16}N_4O_4$ , 340,3; m/z encontrada, 341,1  $[M+H]^+$ , 379,1  $[M+K]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO): 12,92 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,96 (m, 1H).

[0219] Etapa D: preparação de ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-piran-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de tris(hidróxi metil) aminometano. O ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-piran-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,158 g, 0,464 mmol), sob a forma de ácido livre, foi suspenso em 10 mL de MeOH e 10 mL de THF, ao qual se adicionou tris(hidróxi metil)aminometano (0,0562 g, 0,464 mmol) em 1 mL de água. A solução resultante foi agitada durante 2 h e, então, concentrada a vácuo e seca em uma pistola de secagem (0,1 mmHg, 60 °C) para resultar em 214 mg de um pó branco (99%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{17}H_{16}N_4O_4$ , 340,3; m/z encontrada, 341,1  $[M+H]^+$ .

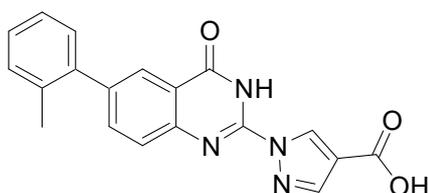
Exemplo 68: ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0220] Etapa A: preparação de 2-cloro-4-nitro-bifenila. Uma mistura de carbonato de potássio (1,48 g, 10,7 mmol), ácido fenilborônico (645 mg, 5,29 mmol), 3-cloro-4-iodonitro benzeno (1,00 g, 3,53 mmol) e THF (31 ml) foi desgaseificada com nitrogênio em um tubo lacrável, durante 10 min. O aduto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paládio (351 mg, 0,429 mmol) foi adicionado à mistura de reação, e o tubo de pressão foi lacrado. A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante 42 h. A mistura foi resfriada até 23 °C, diluída com DCM (40 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por FCC (3-50% EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (796 mg, 97%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,42 – 8,41 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 2,2, Hz 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 5H).

[0221] Etapa B: preparação de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de B a E, a partir de 2-cloro-4-nitro-bifenila. EM (ESI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 366,1; *m/z* encontrada, 367,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,04 (br s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,49 – 7,45 (m, 1H).

Exemplo 69: ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0222] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-iodo-4-

oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, etapas A e B, com o uso de 4-iodo-fenilamina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{14}H_{11}IN_4O_3$ , 410,0; *m/z* encontrada, 411,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 9,01 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0223] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etóxi metila)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A uma mistura de éster etílico de ácido 1-(6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 1,22 mmol) e THF (6 mL), adicionou-se DIPEA (0,425 mL, 2,44 mmol), seguido de cloreto de 2-(trimetilsilil)-etóxi metila (0,205 mL, 1,34 mmol) a 23 °C. Após agitação durante 18 h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por FCC (5–45% EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (603 mg, 92%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{25}IN_4O_4Si$ , 540,1; *m/z* encontrada, 483,0  $[M-CH_2OCH_2CH_2+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,91 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,24 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,41 – 3,37 (m, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,72 – 0,69 (m, 2H), -0,12 – -0,13 (m, 9H).

[0224] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-[4-oxo-6-otolil-3-(2-trimetilsilanil-etóxi metil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de carbonato de potássio (85,4 mg, 0,618 mmol), ácido 2-metilfenil borônico (63,3 mg, 0,466 mmol), éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etóxi metil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (110 mg, 0,204 mmol), e THF (1,5 ml) foi desgaseificada durante 5 minutos com nitrogênio, em um tubo lacrável. O aduto de diclorometano de 1,1'-

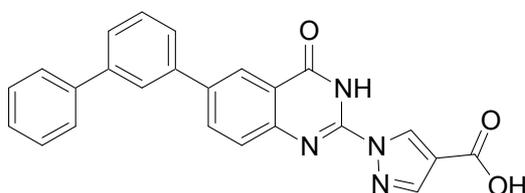
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paládio (20,2 mg, 0,0246 mmol) foi adicionado à mistura de reação, e o tubo de pressão foi lacrado. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 18 h. A mistura de reação foi resfriada até 23 °C, diluída com DCM (10 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por FCC (3 – 40% EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (92,0 mg, 90%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, 504,22; m/z encontrada, 446,6 [M-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,68 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,31 – 8,30 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,74 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 4H), 5,91 (s, 2H), 4,39 – 4,35 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,83 – 0,79 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

[0225] Etapa D: preparação de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-6-otolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma solução de HCl em dioxano (4 M, 0,872 mL, 3,48 mmol) foi adicionada a éster etílico de ácido 1-[4-oxo-6-otolil-3-(2-trimetilsilanil-etóxi metil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (88,0 mg, 0,174 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C. Após 18 h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se Et<sub>2</sub>O (5 mL) e o precipitado resultante foi coletado por filtração e cuidadosamente lavado com Et<sub>2</sub>O para resultar no composto do título (52,0 mg, 80%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 374,1; m/z encontrada 375,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 4H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0226] Etapa E: preparação de ácido 1-(4-oxo-6-otolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-6-otolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (40,0 mg, 1,07 mmol), KOH aq. 1 M (0,5 mL) e THF (1 mL) foi agitada durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada sob

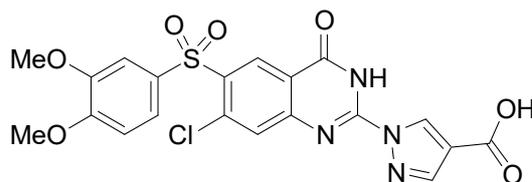
pressão reduzida para remover o THF, e o resíduo aquoso foi acidificado até pH 2 com HCl aq. 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (30,0 mg, 81%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1; m/z encontrada 347,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

Exemplo 70: ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0227] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etóxi metil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do exemplo 69, etapa B) e ácido bifenil-3-borônico. EM (ESI): massa calculada para  $C_{24}H_{16}N_4O_3$ , 408,1; m/z encontrada, 409,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 4H), 7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,62 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,40 (m, 1H).

Exemplo 71: ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

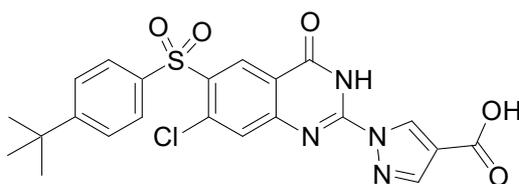


[0228] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma suspensão de ureia· $H_2O_2$  (941 mg, 11,0

mmol) e DCM (8,6 mL) foi resfriada em um banho de gelo e, então, anidrido trifluoroacético (2,4 mL, 17,0 mmol) foi adicionado por gotejamento. A mistura resultante foi agitada durante 1 h. Uma porção dessa solução de ácido trifluoroperacético (0,86 mL, 0,86 mmol) foi adicionada por gotejamento a uma solução de éster etílico de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (intermediário do Exemplo 26, 140 mg, 0,28 mmol) e DMA (1 mL). Após 16 h, uma segunda alíquota de solução de ácido trifluoroperacético (1 mL, 1 mmol) foi adicionada, e a mistura foi mantida durante mais 12 h. A mistura foi resfriada em um banho de gelo e, então, adicionouse água (15 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração e usado nas etapas subsequentes, sem purificação adicional.

[0229] Etapa B: preparação de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. O éster etílico de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico foi combinado com THF (5 mL), seguido da adição de uma solução de KOH aquoso a 1 M (2,7 mL, 2,7 mmol), e a mistura foi agitada durante 16 h. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e, então HCl aquoso a 1 M (5 mL) e água (5 mL) foram adicionados. O precipitado resultante foi coletado e purificado por HPLC para resultar no composto do título (16 mg, 12%). EM (CI): massa calculada para  $C_{20}H_{15}ClN_4O_7S$ , 490,0; m/z encontrada, 489,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,10 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,19 (d, J = 8,6, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Exemplo 72: ácido 1-[6-(4-ter-butil-benzenossulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



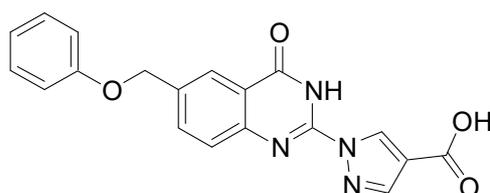
[0230] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 71, com o uso de ácido 1-[6-(4-ter-butil-fenil sulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (intermediário do exemplo 24). EM (CI): massa calculada para  $C_{22}H_{19}ClN_4O_5S$ , 486,1; m/z encontrada, 485,0  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-  $d_6$ ): 12,97 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H). 13,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7, 2H), 1,29 (s, 9H).

Exemplo 73: ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-di-hidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-antracên-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



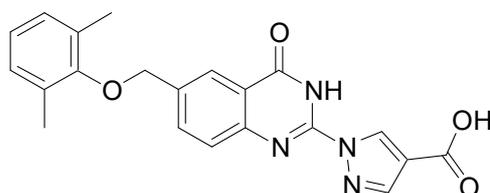
[0231] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de C a E, com o uso de 2,2-dimetil-6-amino-2H-1-benzopirano na etapa C, e com a adição de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*ter*-butilpiridina na etapa D. EM (ESI): massa calculada para  $C_{17}H_{14}N_4O_4$ , 338,1; m/z encontrada, 339,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-  $d_6$ ): 12,94 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H).

Exemplo 74: ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi metil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



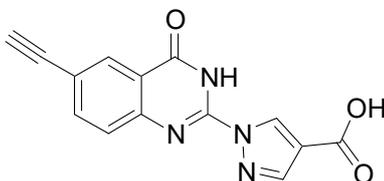
[0232] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de C a E, com o uso de 4-fenóxi metil anilina na etapa C, e com a adição de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*ter*-butilpiridina na etapa D. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_4$ , 362,1; m/z encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,97 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,05 (dd,  $J = 8,7, 0,9$  Hz, 2H), 6,96 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Exemplo 75: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi metil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0233] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de C a E, com o uso de 4-(2,6-dimetil)fenóxi metil anilina na etapa C, e com a adição de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*ter*-butilpiridina na etapa D. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{18}N_4O_4$ , 390,1; m/z encontrada, 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,99 (s, 2H), 8,96 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 15,8$  Hz, 2H), 7,97 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

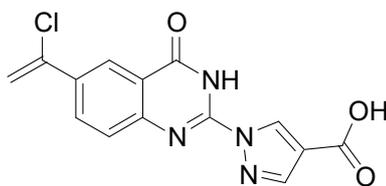
Exemplo 76: ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0234] Etapa A: preparação de ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de C a D, com o uso de 4-etinil anilina na etapa C, e com a adição de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*ter*-butilpiridina na etapa D. O produto bruto continha uma mistura a 2,4:1 do produto do título e ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. Uma porção dessa mistura foi purificada por HPLC para resultar em ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. EM (ESI): massa calculada para  $C_{16}H_{12}N_4O_3$ , 308,1; m/z encontrada, 309,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,98 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0235] Etapa B. Preparação de ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapa E. EM (ESI): massa calculada para  $C_{14}H_8N_4O_3$ , 280,1; m/z encontrada, 281,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,05 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 1H), 4,39 (s, 1H).

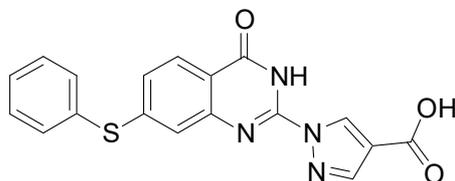
Exemplo 77: ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0236] O composto do título foi preparado conforme descrito no exemplo 76. EM (ESI): massa calculada para  $C_{14}H_9ClN_4O_3$ , 317,0; m/z encontrada, 318,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,05 (s, 3H), 8,97 (s, 1H), 8,41 - 8,24 (m, 2H), 8,19 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 -

7,64 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

Exemplo 78: ácido 1-(4-oxo-7-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0237] Etapa A: preparação de sulfeto de 3-nitrofenil fenila. Uma mistura de tiofenol (1,0 g, 9,1 mmol), 3-iodonitrobenzeno (1,9 g, 7,6 mmol), CuI (0,14 g, 0,76 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,67 g, 12,1 mmol) e DMF (10 mL) foi aquecida até 100 °C em um tubo lacrado seco em chama, durante 16 h. A mistura foi deixada resfriar naturalmente e, então, foi vertida sobre gelo. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (2X), e os extratos orgânicos foram combinados e lavados sequencialmente com volumes iguais de HCl aquoso a 1 M, água e NaOH aquoso a 1 M. A solução foi seca e concentrada, e o resíduo foi purificado por FCC (de 100:0 a 95:5 de hexanos/EtOAc) para resultar no composto do título, o qual foi contaminado com cerca de 10% de tiofenol (1,43 g), sendo então usado nas etapas subsequentes sem purificação adicional.

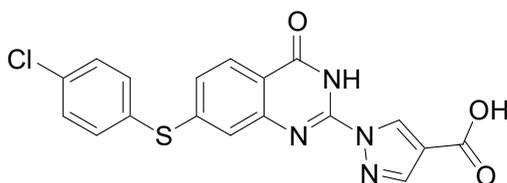
[0238] Etapa B. Preparação de 3-fenil sulfanil-fenilamina. Sulfeto de 3-nitrofenil fenila, mistura da etapa A (cerca de 90% de pureza, 1,43 g, 6,2 mmol), foi dissolvido em acetona (20 mL) e foi resfriado em um banho de gelo. Uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) foi adicionada, seguida de adição em porções de pó de zinco (3,7 g, 56 mmol) ao longo de 5 min, sob agitação vigorosa. O banho de gelo foi deixado expirar, e a mistura foi agitada durante 16 h. Adicionou-se EtOAc (200 mL), seguido de sulfato de sódio anidro (20 g). A agitação prosseguiu durante 1 h e, então, a mistura foi filtrada através de um bloco de sílica-gel, sendo eluída com EtOAc adicional. A solução incolor resultante foi concentrada, e o resíduo foi purificado por FCC (de 99:1 a 70:30 de hexanos/EtOAc) para resultar no composto do título (1,43 g, 69%). EM

(ESI): massa calculada para  $C_{12}H_{11}NS$ , 201,3; m/z encontrada, 202,1  $[M+H]^+$ .

[0239] Etapa C: preparação de ácido 1-(4-oxo-7-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapas de C a D, com o uso de 3-tiofenil anilina na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{16}N_4O_3S$ , 392,4; m/z encontrada, 393,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,1, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

[0240] Etapa D: preparação de ácido 1-(4-oxo-7-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, etapa E, com o uso de ácido 1-(4-oxo-7-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico na etapa E. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_3S$ , 363,0; m/z encontrada, 365,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,09 - 12,70 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,21 (brs, 1H).

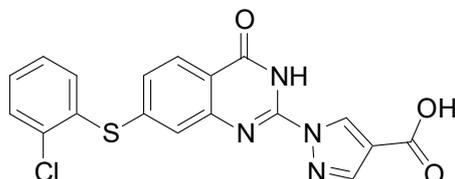
Exemplo 79: ácido 1-[7-(4-cloro-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0241] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 78, com o uso de 4-clorotiofenol na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3S$ , 398,0; m/z encontrada, 399,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,09 - 12,78 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m,

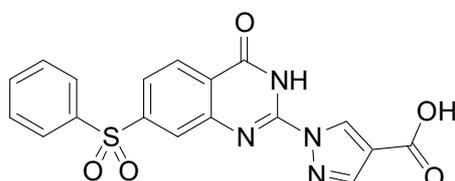
2H).

Exemplo 80: ácido 1-[7-(2-cloro-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0242] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 78, com o uso de 2-clorotiofenol na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3S$ , 398,0; m/z encontrada, 399,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,18 - 12,66 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,3, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 1,7, 1H), 7,48 (td, J = 7,6, 1,4, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,24 (s, 1H).

Exemplo 81: ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

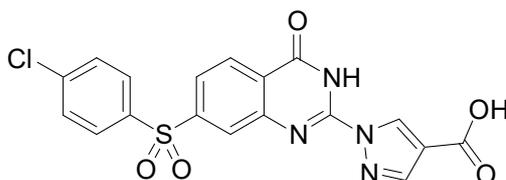


[0243] Etapa A: preparação de ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. O mCPBA sólido (305 mg, 0,133 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-(4-oxo-7-fenil sulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (Exemplo 78, produto da etapa C, 130 mg, 0,33 mmol) e DCM (10 mL). a reação foi deixada prosseguir à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com tiosulfato de sódio aquoso saturado,  $NaHCO_3$  aquoso saturado, submetida a secagem e concentrada. O produto cru foi usado sem purificação (52 mg, 37%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{16}N_4O_5S$ , 424,1; m/z encontrada, 425,1  $[M+H]^+$ .

[0244] Etapa B: preparação de ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-

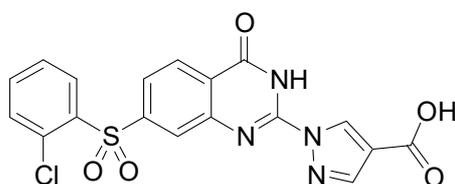
3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (50 mg, 0,12 mmol), THF (2 mL) e LiOH aquoso a 1 M (0,6 mL, 0,6 mmol) foi agitada durante 16 h. O THF foi removido sob pressão reduzida, e HCl aquoso a 1 M (3 mL, 3 mmol) foi adicionado. O produto cru foi coletado por filtração e purificado por HPLC para resultar no composto do título (7,0 mg, 14%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_5S$ , 396,1; m/z encontrada, 397,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,43 – 12,81 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,34 – 8,25 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 7,6$ , 2H), 7,96 (dd,  $J = 8,3$ , 1,5, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H).

Exemplo 82: ácido 1-[7-(4-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0245] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 81, com o uso de ácido 1-[7-(4-cloro-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (intermediário do Exemplo 79), na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_5S$ , 430,0; m/z encontrada, 431,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,06 (br s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,35 – 8,25 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 7,97 (dd,  $J = 8,3$ , 1,7, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H).

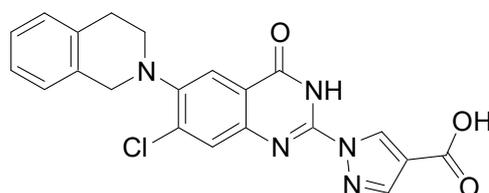
Exemplo 83: ácido 1-[7-(2-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0246] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

exemplo 81, com o uso de ácido 1-[7-(2-cloro-fenil sulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (intermediário do Exemplo 80). EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_5S$ , 430,0; m/z encontrada, 431,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,40 – 12,82 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8, 1H), 8,36 – 8,25 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3, 1H), 7,84 – 7,66 (m, 3H).

Exemplo 84: ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0247] Etapa A: preparação de 2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina. Uma mistura de 3,4-dicloronitrobenzeno (1,0 g, 5,2 mmol), 1,2,3,4-tetra-hidro isoquinolina (0,97 g, 7,3 mmol),  $K_2CO_3$  (3,6 g, 26 mmol) e DMSO (20 mL) foi aquecida até 80 °C durante 16 h, sob agitação. A mistura foi deixada resfriar naturalmente até a temperatura ambiente e foi, então, vertida sobre gelo. O precipitado resultante foi coletado por filtração e submetido a secagem para resultar no composto do título (1,5 g, 98%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ , 288,7; m/z encontrada, 289,1  $[M+H]^+$ .

[0248] Etapa B: preparação de 2-(2-cloro-4-amino-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina. Uma mistura de 2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (1,4 g, 4,8 mmol), cloreto de amônio aquoso saturado (5 mL) e acetona (20 mL) foi resfriada em um banho de gelo. Pó de zinco sólido (3,2 g, 48 mmol) foi adicionado em porções ao longo de 10 min, sob agitação. O banho de gelo foi deixado expirar, e a mistura foi agitada durante 16 h. Adicionou-se, então, EtOAc (200 mL), seguido de sulfato de sódio anidro (20 g). A mistura foi agitada durante 15 minutos e, então filtrada através de um bloco de sílica-gel, sendo eluída com EtOAc. A solução incolor resultante foi concentrada

para produzir o composto do título (1,2 g, 96%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,20 – 7,11 (m, 3H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 3,00 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H).

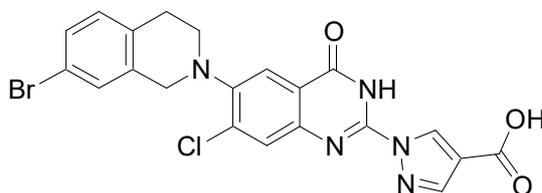
[0249] Etapa C: preparação de ácido 1-{[4-cloro-3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzoilamino]-etóxi carbonilimino-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. Uma solução de 2-(2-cloro-4-amino-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (1,2 g, 4,6 mmol), isotiocianatoformiato de etila (0,61 g, 4,6 mmol) e DCM (20 mL) foi mantida à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada até secar, sendo então redissolvida em DCM (20 mL). Pirazol-4-carboxilato de etila (0,98 g, 10 mmol), TEA (1,4 g, 14 mmol) e EDCI (1,3 g, 7,0 mmol) foram adicionados, e a reação foi deixada prosseguir durante 4 h. A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL), lavada com volumes iguais de água (2X) e salmoura, submetida a secagem e concentrada. O resíduo foi purificado por FCC (de 1:99 a 30:70 de EtOAc/hexanos) para produzir um intermediário de guanidina parcialmente puro (1,2 g, 52%).

[0250] Etapa D: preparação de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico. Uma solução de ácido 1-{[4-cloro-3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzoilamino]-etóxi carbonilimino-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (1,2 g, 2,4 mmol), DCE (5 mL) e clorotrimetilsilano (2,8 mL, 22 mmol) foi aquecida até 110 °C durante 16 h em um tubo lacrado. O vaso foi resfriado em um banho de gelo durante 1 h, e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com DCE frio, e submetido a secagem sob vácuo para resultar no composto do título (0,40 g, 19%). EM (ESI): massa calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3$ , 449,9;  $m/z$  encontrada, 450,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0251] Etapa E: preparação de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-

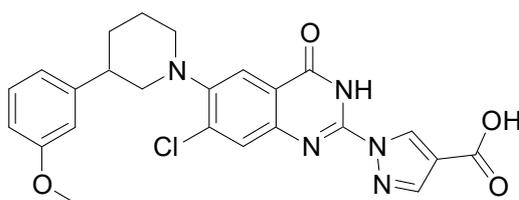
carboxílico. Uma mistura de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, éster etílico (0,35 g, 0,78 mmol), THF (12 mL) e LiOH aquoso a 1 M (7,8 mL, 7,8 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O THF foi removido, e a mistura aquosa foi resfriada em um banho de gelo. O pH foi ajustado para cerca de 5 com o uso de HCl aquoso a 1 M, e o precipitado resultante foi coletado, cuidadosamente lavado com água, e submetido a secagem para resultar no composto do título (0,33 g, 99%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{16}ClN_5O_3$ , 421,1; m/z encontrada, 422,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,22 - 12,69 (br m, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,6, 2H), 3,00 (t, J = 5,5, 2H).

Exemplo 85: ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



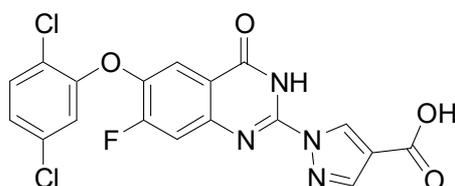
[0252] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 84, com o uso de 7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina e 2,3-dicloronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{15}BrClN_5O_3$ , 499,0; m/z encontrada, 500,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,93 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1, 1H), 7,17 (d, J = 8,2, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 2H).

Exemplo 86: ácido (rac)-1-[7-cloro-6-[3-(3-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



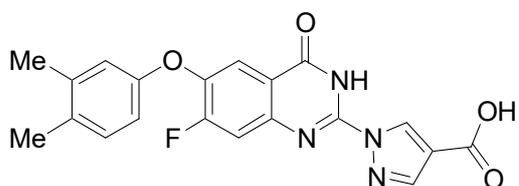
[0253] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 84, com o uso de 3-(3-metóxi fenil)piperidina e 2,3-dicloronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{24}H_{22}ClN_5O_4$ , 479,1; m/z encontrada, 480,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,32 - 12,61 (br m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,9$ , 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,96 (t,  $J = 11,3$ , 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H), 2,02 - 1,74 (m, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 1H).

Exemplo 87: ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0254] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 2,5-diclorofenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_9Cl_2FN_4O_4$ , 434,0; m/z encontrada, 434,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,09 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H).

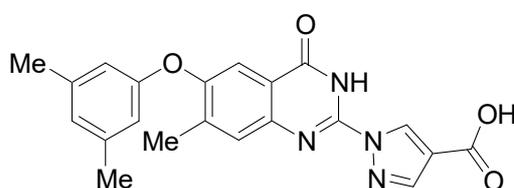
Exemplo 88: ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0255] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

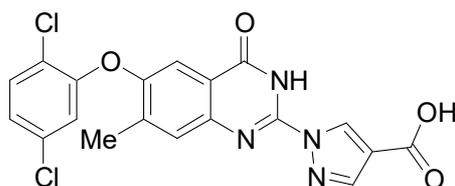
exemplo 27, com o uso de 3,4-dimetilfenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{15}FN_4O_4$ , 394,1; m/z encontrada, 395,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 1H), 13,04 - 12,92 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,89 (dd,  $J = 8,2, 2,7$  Hz, 1H), 2,24 (s, 6H).

Exemplo 89: ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



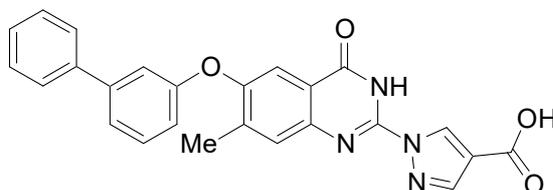
[0256] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3,5-dimetilfenol e 4-fluoro-3-metilnitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{18}N_4O_4$ , 390,1; m/z encontrada, 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

Exemplo 90: ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

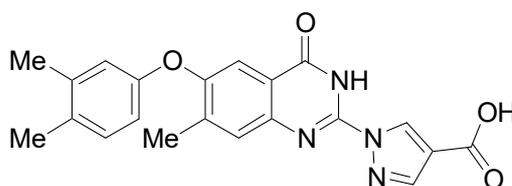


[0257] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 2,5-diclorofenol e 4-fluoro-3-metilnitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{12}Cl_2N_4O_4$ , 430,0; m/z encontrada, 431,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,40 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

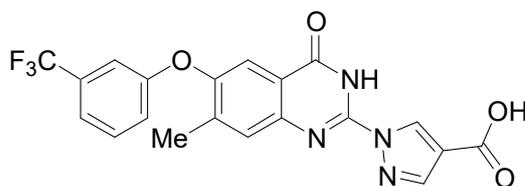
Exemplo 91: ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

[0258] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3-fenilfenol e 4-fluoro-3-metilnitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{25}H_{18}N_4O_4$ , 438,1; m/z encontrada, 439,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,91 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,54 (dd,  $J = 3,8, 2,3$  Hz, 2H), 7,46 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

Exemplo 92: ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

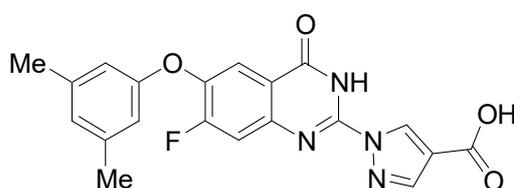
[0259] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3,4-dimetilfenol e 4-fluoro-3-metilnitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{21}H_{18}N_4O_4$ , 390,1; m/z encontrada, 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 8,1, 2,5$  Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 6H).

Exemplo 93: ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

[0260] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

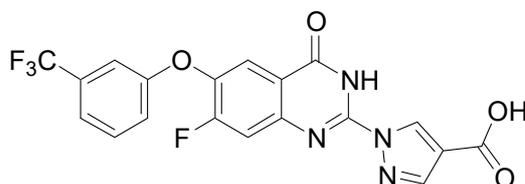
exemplo 27, com o uso de 3-trifluorometilfenol e 4-fluoro-3-metilnitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{13}F_3N_4O_4$ , 430,0;  $m/z$  encontrada, 431,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,03 (s, 1H), 12,97 - 12,44 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,68 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

Exemplo 94: ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



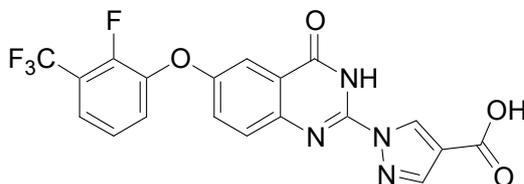
[0261] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3,5-dimetilfenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{15}FN_4O_4$ , 394,1;  $m/z$  encontrada, 395,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 1H), 13,02 - 12,88 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

Exemplo 95: ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



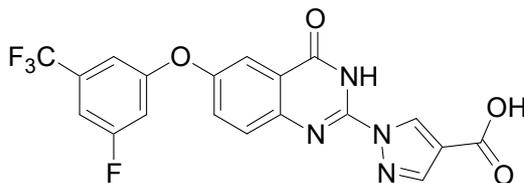
[0262] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3-trifluorometilfenol e 3,4-difluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{10}F_4N_4O_4$ , 434,1; íon progenitor não observado.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,07 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (dd,  $J = 10,1, 5,0$  Hz, 2H), 7,69 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz, 1H).

Exemplo 96: ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



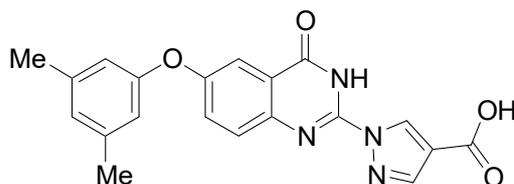
[0263] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 2-fluoro-3-trifluorometilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{10}F_4N_4O_4$ , 434,1; íon progenitor não observado.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H).

Exemplo 97: ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0264] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3-fluoro-5-trifluorometilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{10}F_4N_4O_4$ , 434,0; m/z encontrada, 435,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,03 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H).

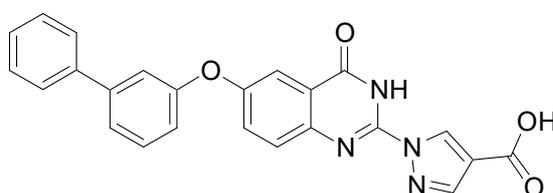
Exemplo 98: ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0265] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

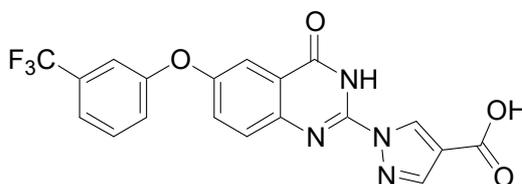
exemplo 27, com o uso de 3,5-dimetilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{16}N_4O_4$ , 376,1; m/z encontrada, 377,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

Exemplo 99: ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0266] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3-fenilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{24}H_{16}N_4O_4$ , 424,1; m/z encontrada, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,96 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,9$ , 1H), 7,69 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,64 (dd,  $J = 8,9, 2,7$ , 1H), 7,56 (d,  $J = 4,7$ , 2H), 7,53 (d,  $J = 2,8$ , 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,39 (t,  $J = 7,3$ , 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H).

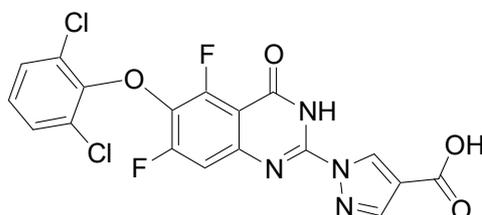
Exemplo 100: ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0267] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 3-trifluorometilfenol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{11}F_3N_4O_4$ , 416,0; m/z encontrada, 417,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,9$ , 1H), 7,69 (t,  $J = 8,0$ , 1H), 7,65 (dd,  $J = 8,9, 2,9$ , 1H), 7,60 (d,  $J = 7,8$ , 1H), 7,57 (d,  $J = 2,9$ ,

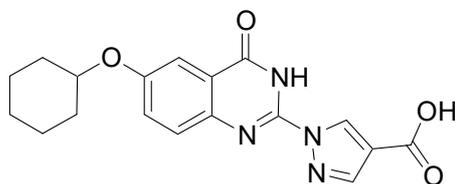
1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,1$ , 1H).

Exemplo 101: ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



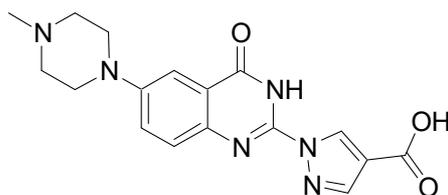
[0268] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de 2,6-diclorofenol e 3,4,5-trifluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_8Cl_2F_2N_4O_4$ , 452,0; íon progenitor não observado.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,06 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H).

Exemplo 102: ácido 1-(6-cicloexilóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



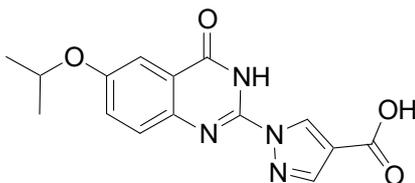
[0269] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 27, com o uso de cicloexanol e 4-fluoronitrobenzeno na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{18}N_4O_4$ , 354,1;  $m/z$  encontrada, 355,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,92 (s, 1H), 12,85 - 12,50 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,52 (d,  $J = 2,7$ , 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,9, 2,8$ , 1H), 4,50 (s, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,31-1,22 (m, 2H).

Exemplo 103: ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



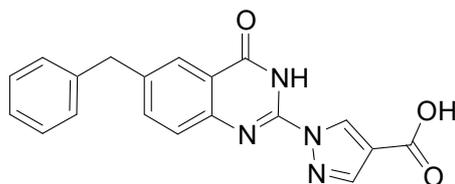
[0270] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{17}H_{18}N_6O_3$ , 354,1; m/z encontrada, 355,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,88 - 11,90 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 - 7,20 (m, 3H), 3,15 (d,  $J = 4,8, 4H$ ), 2,24 (s, 3H).

Exemplo 104: ácido 1-(6-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0271] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-isopropóxi anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{15}H_{14}N_4O_4$ , 314,1; m/z encontrada, 315,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,96 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,90 - 4,61 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

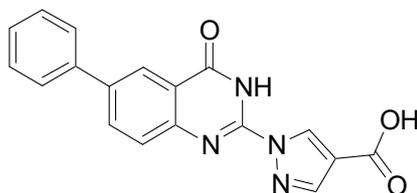
Exemplo 105: ácido 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0272] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-benzilanilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1; m/z encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,93 (s,

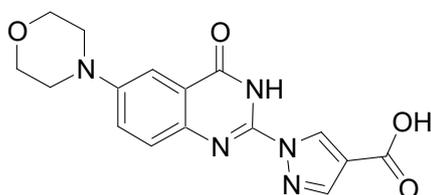
1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,21 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,11 (s, 2H).

Exemplo 106: ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



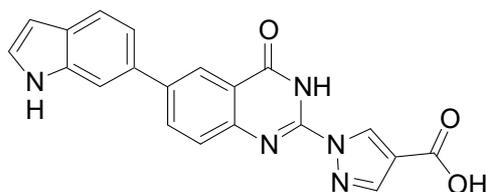
[0273] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-aminobifenila na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_3$ , 332,1;  $m/z$  encontrada, 333,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,03 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 7,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,43 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H).

Exemplo 107: ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



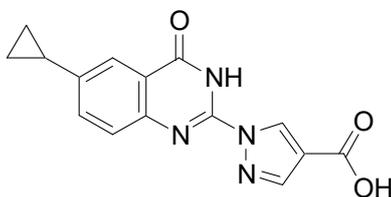
[0274] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 17, com o uso de 4-(1-morfolino)-anilina na etapa A. EM (ESI): massa calculada para  $C_{16}H_{15}N_5O_4$ , 341,1;  $m/z$  encontrada, 342,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,95 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,43 (d,  $J = 24,2$  Hz, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 4H), 3,27 - 3,21 (m, 4H).

Exemplo 108: ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0275] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido indol-6-borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{13}N_5O_3$ , 371,1;  $m/z$  encontrada, 372,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,48 (s, 1H).

Exemplo 109: ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0276] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[(4-bromo-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Isotiocianatoformiato de etila (1,44 mL, 12,2 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-fenilamina (1,91 g, 11,1 mmols) e DCM (37 mL). Após 1 h, trietilamina (4,65 mL, 33,4 mmols) foi adicionada à mistura de reação, seguida de pirazol-4-carboxilato de etila (1,87 g, 13,3 mmols), e EDCI (3,20 g, 16,7 mmols). Após 18 h, a mistura de reação foi diluída com DCM (150 mL), lavada com salmoura (50 mL), submetida a secagem ( $MgSO_4$ ) e concentrada. O resíduo foi purificado por FCC (de 5 a 40% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (1,84 g, 40% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{17}BrN_4O_4$ , 408,1;  $m/z$  encontrada, 409,1  $[M+H]^+$ .

[0277] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de titânio (IV) (2,47 mL, 22,5 mmols) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-[(4-bromo-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1,84 g, 4,50 mmols) e DCE (45 mL), e a solução resultante foi aquecida até 100 °C durante 15 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em água gelada (50 mL), sendo então adicionado DCM (100 mL). A mistura bifásica foi agitada durante 2 h, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado a partir de EtOH para produzir o composto do título (1,05 g, 64%). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 362,0; m/z encontrada, 363,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,15 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0278] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-bromo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. DIEA (1,23 mL, 7,08 mmols) foi adicionado a éster etílico de ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,980 g, 2,70 mmols) em THF (13,5 mL), seguido de (2-clorometóxi-etil)-trimetil-silano (0,500 mL, 3,27 mmols). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por FCC (de 0 a 20% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (1,27 g, 95% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, 492,1; m/z encontrada, 435,1 [M-58+H]<sup>+</sup>.

[0279] Etapa D: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-

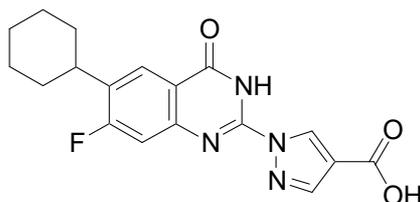
ciclopropil-4-oxo-3-(2-trimetilsilaniletoximetilmetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-[6-bromo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,01 mmols), ácido ciclopropilborônico (0,199 g, 2,32 mmols), aduto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paládio(II)diclorometano (0,100 g, 0,123 mmols), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,420 g, 3,04 mmols) e THF (10 mL) foi purgada durante 15 minutos com nitrogênio e, então, aquecida até 80 °C durante 15 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um bloco de CELITE®. A torta de filtrado foi lavada com diclorometano e concentrada. O resíduo foi purificado por FCC (de 0 a 20% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,120 g, 26% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, 454,2; m/z encontrada, 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0280] Etapa E: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se HCl (4 M em dioxano, 1,32 mL, 5,28 mmols) a éster etílico de ácido 1-[6-ciclopropil-4-oxo-3-(2-trimetilsilaniletoximetilmetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,12 g, 0,264 mmols). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e, então, concentrada. O resíduo foi triturado com éter (10 mL), e o precipitado foi coletado e submetido a secagem para produzir o composto do título (0,072 g, 84% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 324,1; m/z encontrada, 325,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,81 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65–7,50 (m, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,17–2,03 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09–0,99 (m, 2H), 0,81–0,72 (m, 2H).

[0281] Etapa F: ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de éster etílico de ácido 1-

(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,045 g, 0,139 mmol), KOH aq. 1 M (0,694 mL) e THF (0,694 mL) foi agitada durante 18 h. A mistura foi concentrada para remover o THF, e o resíduo aquoso foi acidificado com HCl aq. 6 M a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (0,035 g, 85%). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 296,1; m/z encontrada, 297,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,92 (s, 2H), 8,93 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65–7,50 (m, 2H), 2,22–2,04 (m, 1H), 1,14–0,94 (m, 2H), 0,85–0,68 (m, 2H).

Exemplo 110: ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



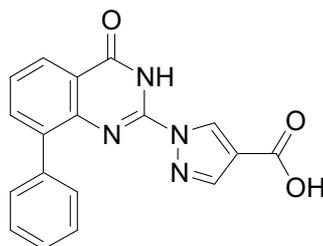
[0282] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A e B, com o uso de 4-bromo-3-fluorofenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 380,0; m/z encontrada, 381,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,29 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0283] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Ao THF (5 mL), adicionou-se uma solução a 1 M de ZnCl<sub>2</sub> em éter (5,00 mL, 5,00 mmols), seguida de uma solução a 2 M de cloreto de ciclo-hexil magnésio em éter (2,50 mL, 5,00 mmols). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, e a agitação foi interrompida até que todo o precipitado decantasse no

fundo do frasco. Em um frasco diferente, THF (4 mL) foi adicionado a uma mistura de acetato de paládio (11,8 mg, 0,053 mmol), Ru-Phos (48,9 mg, 0,105 mmol) e éster etílico de ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,525 mmol) e purgado com nitrogênio durante 5 minutos. Então, foi adicionada uma solução de cloreto de ciclo-hexil zinco preparada conforme descrito acima (5,25 mL, 2,62 mmols), e a mistura foi agitada durante 18 h. A mistura bruta de reação foi vertida em EtOH (10 mL) e lentamente acidificada com HCl aq. 6 M (1 mL). O produto precipitado foi coletado por filtração, triturado com EtOH e filtrado novamente para resultar no composto do título (0,110 g, 54%). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 384,2; m/z encontrada, 385,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0284] Etapa C: preparação de ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapa F com o uso de éster etílico de ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 356,1; m/z encontrada, 357,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,01 (s, 2H), 8,92 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 1,73 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,59–1,16 (m, 5H).

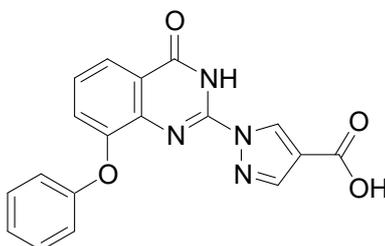
Exemplo 111: ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0285] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de bifenil-2-il-amina na eta-

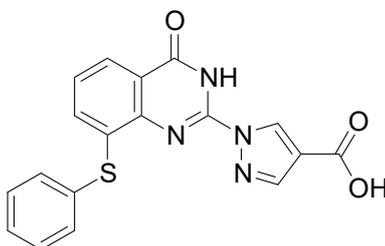
pa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_3$ , 332,1; m/z encontrada, 333,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,00 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,60 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,46–7,43 (m, 1H).

Exemplo 112: ácido 1-(4-oxo-8-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0286] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2-fenóxi fenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_4$ , 348,1; m/z encontrada, 349,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,97 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (dd,  $J = 7,4$ , 6,0 Hz, 2H), 7,39–7,36 (m, 2H), 7,11 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H).

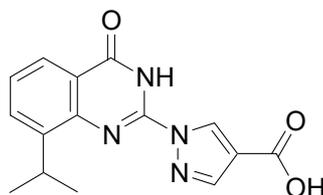
Exemplo 113: ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0287] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2-fenilsulfanil fenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{18}H_{12}N_4O_3S$ , 364,1; m/z encontrada, 365,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,06 (s, 2H), 8,76 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J =$

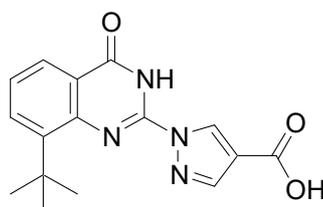
7,9 Hz, 1,3, 1H), 7,60–7,42 (m, 5H), 7,36 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H).

Exemplo 114: ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



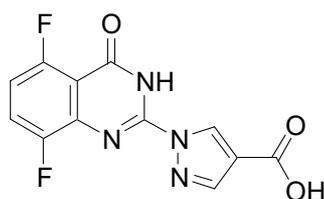
[0288] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2-isopropilfenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{14}N_4O_3$ , 298,1; m/z encontrada, 299,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,92 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,03–3,93 (m, 1H), 1,30 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).

Exemplo 115: ácido 1-(8-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



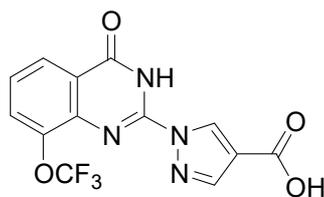
[0289] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2-terc-butilfenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{16}N_4O_3$ , 312,1; m/z encontrada, 313,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,01 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 1,58 (s, 9H).

Exemplo 116: ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



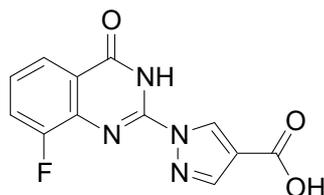
O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2,5-difluorofenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_6F_2N_4O_3$ , 292,0; m/z encontrada, 293,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,07 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (td,  $J = 9,5, 4,2$  Hz, 1H), 7,28 (td,  $J = 10,4, 3,6$  Hz, 1H).

Exemplo 117: ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0290] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2-trifluorometoxifenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_7F_3N_4O_4$ , 340,1; m/z encontrada, 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,12 (s, 2H), 8,84 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,16 (dd,  $J = 8,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,95–7,84 (m, 1H), 7,58 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

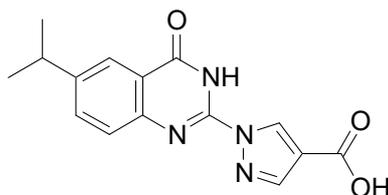
Exemplo 118: ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0291] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 2-fluorofenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_7FN_4O_3$ , 274,0; m/z

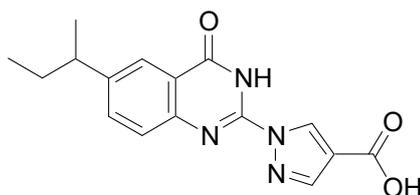
encontrada, 275,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,05 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75–7,73 (m, 1H), 7,51 (td, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H).

Exemplo 119: ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



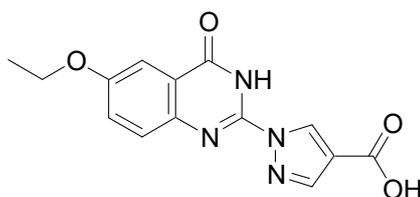
[0292] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-isopropilfenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 298,1; *m/z* encontrada, 299,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,90 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,1–3,04 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Exemplo 120: ácido 1-(6-sec-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



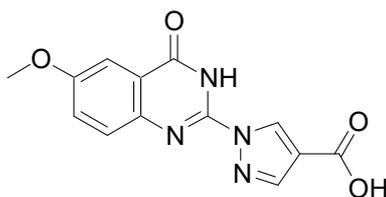
[0293] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-sec-butilfenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 312,1; *m/z* encontrada, 313,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,91 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,82–2,77 (m, 1H), 1,76–1,50 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Exemplo 121: ácido 1-(6-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



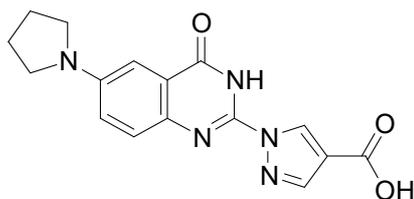
[0294] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-etoxifenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{14}H_{12}N_4O_4$ , 300,1; m/z encontrada, 301,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,96 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 4,16 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,38 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

Exemplo 122: ácido 1-(6-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0295] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-metoxifenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_4$ , 286,1; m/z encontrada, 287,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,95 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

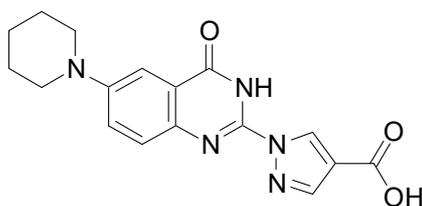
Exemplo 123: ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0296] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-pirrolidin-1-il-fenilamina

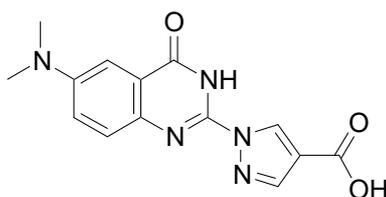
na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{15}N_5O_3$ , 325,1; m/z encontrada, 326,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,91 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,87 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 3,34 (t,  $J = 6,4$  Hz, 4H), 2,00 (t,  $J = 6,5$  Hz, 4H).

Exemplo 124: ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0297] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-piperidin-1-il-fenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{17}H_{17}N_5O_3$ , 339,1; m/z encontrada, 340,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (br s, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,31 (br s, 4H), 1,76 (s, 4H), 1,62 (s, 2H).

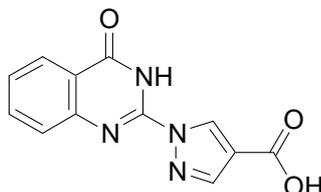
Exemplo 125: ácido 1-(6-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0298] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de *N,N*-dimetil-benzeno-1,4-diamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{14}H_{13}N_5O_3$ , 299,1; m/z encontrada, 300,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,94 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,88 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 9,1, 3,0$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 3,03 (s, 6H).

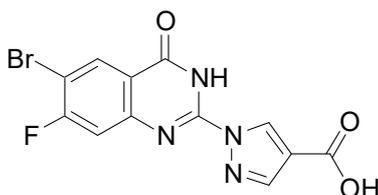
Exemplo 126: ácido 1-(4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-

carboxílico.



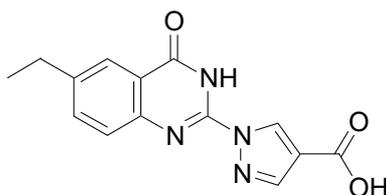
[0299] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de fenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_8N_4O_3$ , 256,1; m/z encontrada, 257,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,89–7,83 (m, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 11,5, 4,5$  Hz, 1H).

Exemplo 127: ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0300] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-bromo-3-fluorofenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_6BrFN_4O_3$ , 352,0; m/z encontrada, 353,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H).

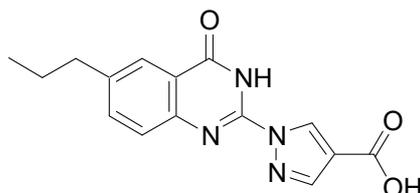
Exemplo 128: ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0301] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-etilfenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{14}H_{12}N_4O_3$ , 284,1; m/z encon-

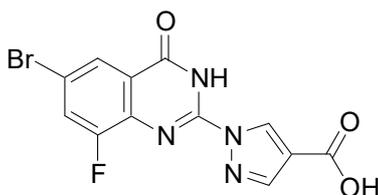
trada, 285,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,89 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,77 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 129: ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



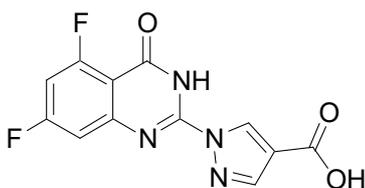
[0302] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-propilfenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 298,1; m/z encontrada, 299,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,97 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Exemplo 130: ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0303] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 109, etapas A, B e F, com o uso de 4-bromo-2-fluorofenilamina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 352,0; m/z encontrada, 353,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,30 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 9,7, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,1, 1,0 Hz, 1H).

Exemplo 131: ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



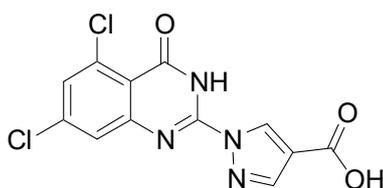
[0304] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[(3,5-difluoro-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Isotiocianatoformiato de etila (0,68 mL, 5,8 mmols) foi adicionado a uma solução de 3,5-difluoroanilina (0,680 g, 5,27 mmols) e DCM (26 mL). Após 3 h, trietilamina (2,20 mL, 15,8 mmols) foi adicionada à mistura de reação, seguida de pirazol-4-carboxilato de etila (0,812 g, 5,79 mmols) e EDCI (1,21 g, 6,32 mmols). Após 1,5 h, a mistura de reação foi diluída com DCM (25 mL), lavada com água (3 x 30 mL) e com salmoura (50 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada. O resíduo foi purificado por FCC (de 3 a 45% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,323 g, 17% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 366,1; m/z encontrada, 367,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0305] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de titânio (IV) (0,39 mL, 3,5 mmols) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-[(3,5-difluoro-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,321 g, 0,876 mmols) e DCE (2,7 mL), e a solução resultante foi aquecida até 110 °C durante 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foram adicionados água (50 mL), metanol (1 mL) e DCM (40 mL). A mistura bifásica foi agitada durante 30 min, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado a partir de EtOH para produzir o composto do título (0,172 g, 60%). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 320,1; m/z encontrada, 321,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN

(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,09 (s, 1H), 8,99 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42–7,32 (m, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

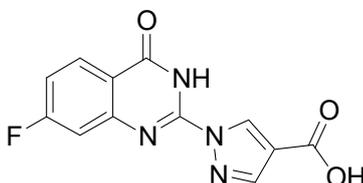
[0306] Etapa C: preparação de ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se hidróxido de potássio aquoso (1 M, 1,7 mL, 1,7 mmols) a éster etílico de ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,152 g, 0,475 mmol) em THF (1,7 mL). A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 18 h sendo, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (5 mL) e trazido até pH 1 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,137 g, rendimento de 98%). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_6F_2N_4O_3$ , 292,0;  $m/z$  encontrada, 293,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,07 (s, 2H), 8,93 (d,  $J = 0,4$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,44–7,27 (m, 2H).

Exemplo 132: ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



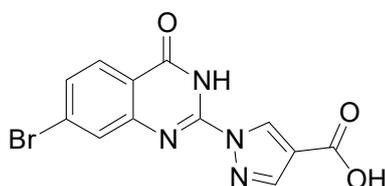
[0307] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3,5-dicloroanilina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_6Cl_2N_4O_3$ , 324,0;  $m/z$  encontrada, 325,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

Exemplo 133: ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



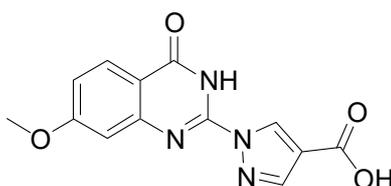
[0308] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3-fluoroanilina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_7FN_4O_3$ , 274,1; m/z encontrada, 275,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (dd,  $J = 8,7, 6,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,38 (td,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H).

Exemplo 134: ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



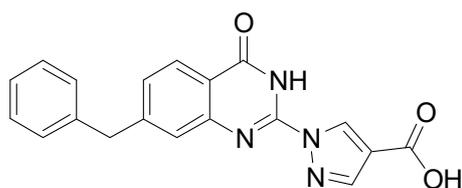
[0309] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3-bromoanilina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_7BrN_4O_3$ , 334,0; m/z encontrada, 335,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,05 (s, 2H), 8,94 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,5, 1,9$  Hz, 1H).

Exemplo 135: ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

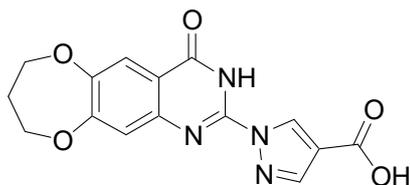


[0310] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3-metoxianilina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_4$ , 286,1; m/z encontrada, 287,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Exemplo 136: ácido 1-(7-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

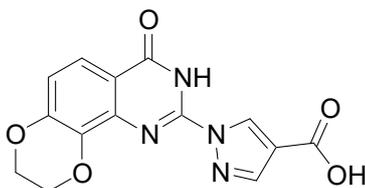


[0311] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3-benzilanilina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1; m/z encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,36–7,26 (m, 4H), 7,26–7,18 (m, 1H), 4,12 (s, 2H).  
Exemplo 137: ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetra-hidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclo hepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0312] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamina na etapa A. O composto do título foi recuperado sob a forma de sal de potássio, mediante trituração do resíduo na Etapa C com etanol, após a concentração da mistura de reação. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{12}N_4O_5$ , 328,1; m/z encontrada, 329,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,41 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,19–4,13 (m, 2H), 4,10 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 2,17–2,03 (m, 2H).

Exemplo 138: ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0313] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[(2,3-di-

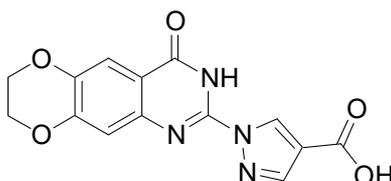
hidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapa A, com o uso de 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 388,1; m/z encontrada, 389,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0314] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de titânio (IV) (1,2 mL, 11 mmols) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-[(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1,39 g, 3,58 mmols) e DCE (11 mL), e a solução resultante foi aquecida até 110 °C durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, sendo adicionado etanol (60 mL). A pasta fluida resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, e o precipitado foi então coletado para produzir o composto do título (0,970 g, 78% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 342,1; m/z encontrada, 343,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,78 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,48–4,35 (m, 4H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0315] Etapa C: preparação de ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se hidróxido de potássio aquoso (1 M, 2,6 mL, 2,6 mmols) a éster etílico de ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,298, 0,869 mmols) em THF (2,6 mL). A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 dias sendo, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (10 mL) a trazido até pH 1 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,235 g, rendimento de 85%). EM (ESI/CI): massa calculada pa-

ra  $C_{14}H_{10}N_4O_5$ , 314,1;  $m/z$  encontrada, 315,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,40 (s, 4H).

Exemplo 139: ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

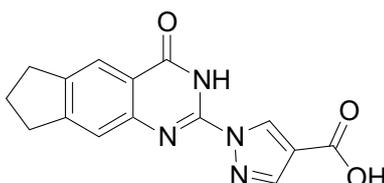


[0316] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina na etapa A. Na etapa B, o tolueno foi usado como solvente, em vez de DCE, e o produto foi purificado por FCC (de 0 a 10% de DCM/MeOH). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{14}N_4O_5$ , 342,1;  $m/z$  encontrada, 343,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,69 (s, 1H), 8,95 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,42–4,33 (m, 4H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0317] Etapa B: preparação de ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Hidróxido de lítio mono-hidrato (28,7 mg, 0,684 mmols) e água (0,29 mL) foram adicionados a éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (78,0 mg, 0,228 mmols) em THF (0,85 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h sendo, então, concentrada e sendo o resíduo redissolvido em água (5 mL). Essa solução foi levada a pH 1 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado resultante foi coletado e seco para produzir o composto do título (54,3 mg, 75% de rendimento).

to). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 314,1; m/z encontrada, 315,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,97 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,46–4,29 (m, 4H).

Exemplo 140: ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0318] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de indan-5-ilamina na etapa A. A Etapa B produziu uma mistura a 10:1 do composto do título e éster etílico de ácido 1-(1-oxo-2,7,8,9-tetra-hidro-1H-ciclopenta[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

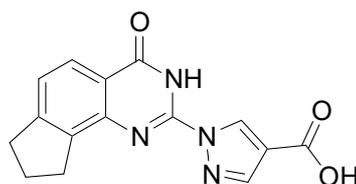
[0319] Dados para éster etílico de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 324,1; m/z encontrada, 325,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,72 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,09 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0320] Etapa B: preparação de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Hidróxido de lítio mono-hidrato (0,611 g, 14,6 mmols) e água (9,1 mL) foram adicionados a uma mistura a 10:1 de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico com éster etílico de ácido 1-(1-oxo-2,7,8,9-tetra-hidro-1H-ciclopenta[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,18 g, 0,228

mmol) em THF (13,6 mL), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi redissolvido em água (20 mL). Essa solução foi levada a pH 1 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado resultante foi coletado e submetido a secagem para produzir uma mistura a 10:1 do composto do título com ácido 1-(1-oxo-2,7,8,9-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*f*]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1,05 g, 98% de rendimento). Uma porção do precipitado (0,511 g) foi triturada duas vezes a partir de 10 mL de DMSO, para produzir uma amostra pura do composto do título (0,310 g, 61% de recuperação). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 296,1; m/z encontrada, 297,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,00 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,05–2,93 (m, 4H), 2,09 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H).

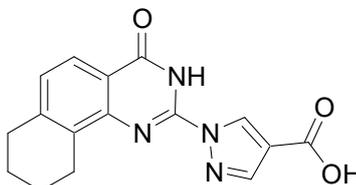
[0321] Etapa C: preparação de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3*H*-ciclopenta[*g*]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, sal de potássio. O carbonato de potássio (58,3 mg, 0,422 mmol) foi adicionado a ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3*H*-ciclopenta[*g*]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,250 g, 0,844 mmols) em metanol (4,2 mL), e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 3 h. A temperatura foi, então, baixada para 60 °C e a agitação prosseguiu durante 18 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado e seco para produzir o sal de potássio do composto do título (0,204 g, 71% yield). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 296,1; m/z encontrada, 297,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,63 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,96–2,89 (m, 4H), 2,04 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H).

Exemplo 141: ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetra-hidro-1*H*-7,9-diazaciclopenta[*a*]naftalen-8-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



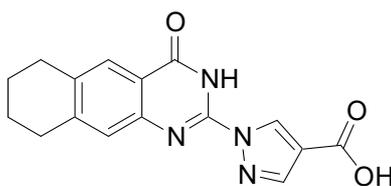
[0322] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de indan-4-ilamina na etapa A e resfriamento rápido da mistura de reação com uma solução a 50:1 de etanol/água, em vez de etanol puro, na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{12}N_4O_3$ , 296,1; m/z encontrada, 297,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,96 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,04 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,14 (p,  $J = 7,6$  Hz, 2H).

Exemplo 142: ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0323] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilamina na Etapa A, e foi recuperado como o sal de potássio mediante trituração do resíduo com etanol na Etapa C, após a concentração da mistura de reação. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{14}N_4O_3$ , 310,1; m/z encontrada, 311,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,50 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,97 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,75 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 1,89–1,68 (m, 4H).

Exemplo 143: ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0324] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina na etapa A. A Etapa B produziu uma mistura a 2:1 do composto do título e éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[*f*]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

[0325] Dados para éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 338,1; m/z encontrada, 339,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,97–2,77 (m, 4H), 1,87–1,68 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0326] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. DIEA (0,76 mL, 4,4 mmols) foi adicionado a uma mistura a 2:1 de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico com éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[*f*]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,478 mmols) em THF (7,4 mL), seguido de 1-clorometóxi-2-metóxi-etano (0,186 mL, 1,63 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h, diluída com EtOAc (40 mL) e lavada com água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado por FCC (de 5 a 60% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,257 g, 41% de rendimento) e éster

etílico de ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[*f*]quinazolin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (69,0 mg, 11% de rendimento).

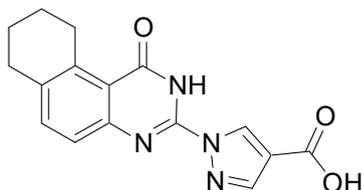
[0327] Dados para éster etílico de ácido 1-[3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[*g*]quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63–3,57 (m, 2H), 3,37–3,31 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (s, 4H), 1,86 (t, *J* = 3,2 Hz, 4H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0328] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[*g*]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se HCl (4 M em dioxano, 2,1 mL, 8,3 mmols) a uma solução de éster etílico de ácido 1-[3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[*g*]quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,254 g, 0,596 mmol) com etanol (2,0 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, após o que adicionou-se éter (2 mL) e o precipitado foi coletado. O precipitado foi triturado três vezes com etanol, uma vez com etanol/THF (1:1) e uma vez com DMSO. A torta do filtro foi enxaguada com etanol e submetida a secagem para produzir o composto do título (89,4 mg, 44% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 338,1; *m/z* encontrada, 339,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,95–2,83 (m, 4H), 1,82–1,74 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0329] Etapa D: preparação de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[*g*]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Hidróxido de lítio mono-hidrato (25,5 mg, 0,608 mmols) e água (0,45 mL) foram adicionados a éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[*g*]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (87,5 mg, 0,259 mmols) em THF (0,55 mL). A mistura de reação foi agitada à tempera-

tura ambiente durante 18 horas e foi, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (5 mL), e essa solução foi levada a pH 1 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado resultante foi coletado e seco para produzir o composto do título (76,6 mg, 95% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 310,1; m/z encontrada, 311,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,00 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,89 (br d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 1,84–1,72 (m, 4H).

Exemplo 144: ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0330] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina na etapa A. A Etapa B produziu uma mistura a 2:1 do éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico com o composto do título.

[0331] Dados para éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 338,1; m/z encontrada, 339,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,49 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,46–3,25 (m, 2H), 2,97–2,77 (m, 2H), 1,87–1,68 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0332] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. DIEA (0,76 mL, 4,4 mmols) foi adicionado a

uma mistura a 2:1 de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico com éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,478 mmol) em THF (7,4 mL), seguido de 1-clorometóxi-2-metóxi-etano (0,186 mL, 1,63 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h, diluída com EtOAc (40 mL) e lavada com água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado por FCC (de 5 a 60% de EtOAc/hexanos) para produzir éster etílico de ácido 1-[3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,257 g, 41% de rendimento) e o composto do título (69,0 mg, 11% de rendimento).

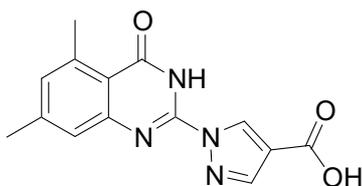
[0333] Dados para éster etílico de ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,64–3,58 (m, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,41–3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,91–1,78 (m, 4H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0334] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se HCl (4 M em dioxano, 0,57 mL, 2,3 mmols) a uma solução de éster etílico de ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (70,0 mg, 0,164 mmols) e etanol (0,57 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, após o que adicionou-se éter (2 mL) e o precipitado foi coletado para produzir o composto do título (27,0 mg, 49% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada

para  $C_{18}H_{18}N_4O_3$ , 338,1; m/z encontrada, 339,1  $[M+H]^+$ .

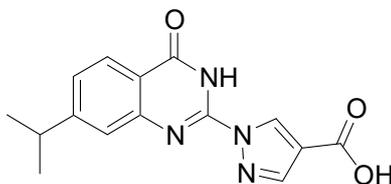
[0335] Etapa D: preparação de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Hidróxido de lítio mono-hidrato (9,3 mg, 0,22 mmols) e água (0,19 mL) foram adicionados a éster etílico de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (25,0 mg, 73,9  $\mu$ mol) em THF (0,28 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e foi, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (3 mL), e essa solução foi levada a pH 1 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado resultante foi coletado e seco para produzir o composto do título (19,6 mg, 85% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{14}N_4O_3$ , 310,1; m/z encontrada, 311,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,98 (s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,37 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,83 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 1,84–1,67 (m, 4H).

Exemplo 145: ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

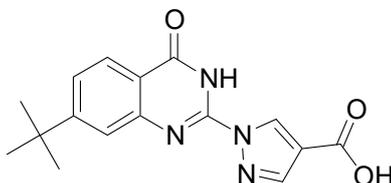


[0336] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de 3,5-dimetilanilina na etapa A, pipetando-se cuidadosamente a mistura de reação em etanol, em vez de adicionar-se etanol à mistura de reação na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{14}H_{12}N_4O_3$ , 284,1; m/z encontrada, 285,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,89 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

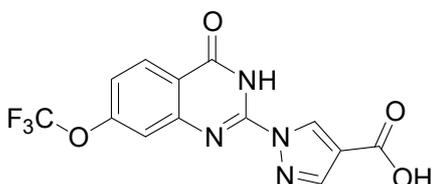
Exemplo 146: ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico.

[0337] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de 3-isopropilanilina na etapa A, pipetando-se cuidadosamente a mistura de reação em etanol, em vez de adicionar-se etanol à mistura de reação na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{14}N_4O_3$ , 298,1; m/z encontrada, 299,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,01 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,13–3,00 (m, 1H), 1,28 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).

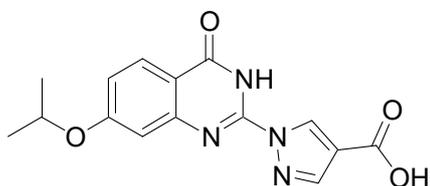
Exemplo 147: ácido 1-(7-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

[0338] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de 3-*terc*-butilanilina na etapa A, pipetando-se cuidadosamente a mistura de reação em etanol, em vez de adicionar-se etanol à mistura de reação na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{16}H_{16}N_4O_3$ , 312,1; m/z encontrada, 313,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,69–7,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 148: ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

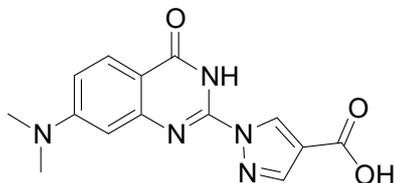
[0339] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de 3-trifluorometoxianilina na etapa A, pipetando-se cuidadosamente a mistura de reação em etanol, em vez de adicionar-se etanol à mistura de reação na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_7F_3N_4O_4$ , 340,0; m/z encontrada, 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,06 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

Exemplo 149: ácido 1-(7-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0340] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 17, com o uso de 3-isopropilanilina na etapa A, omitindo-se a purificação por HPLC em fase reversa na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{14}N_4O_4$ , 314,1; m/z encontrada, 315,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd,  $J = 8,8$ , 2,1 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 1,34 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

Exemplo 150: ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



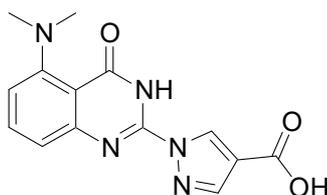
[0341] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 3-(*N,N*-dimetil)anilina na etapa A. A Etapa B produziu uma mistura a 3:2 do composto do título e éster etílico de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

[0342] Dados para éster etílico de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 327,1; m/z encontrada, 328,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,07 (s, 6H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0343] Etapa B: preparação de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se KOH aquoso a 1 M (3,8 mL, 3,8 mmols) a uma mistura de 3:2 de éster etílico de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico e éster etílico de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,415 g, 1,27 mmols) em THF (3,8 mL). A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 18 h sendo, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (10 mL) e acidificado com HCl aquoso a 1 M (3 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir uma mistura do composto do título com ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O precipitado coletado foi triturado a partir de DMSO e enxaguado com etanol para produzir ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico puro (0,113 mg, 29% de rendimento). O filtrado foi reservado para purificação adicional. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 299,1; m/z encontrada, 300,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,97 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,07 (s, 6H).

Exemplo 151: ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



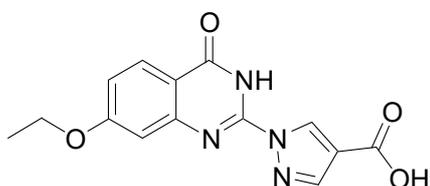
[0344] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 3-(*N,N*-dimetil)anilina na etapa A. A Etapa B produziu uma mistura a 3:2 de éster etílico de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico com o composto do título.

[0345] Dados para éster etílico de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 327,1; m/z encontrada, 328,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01–7,39 (br m, 3H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 6H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0346] Etapa B: preparação de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se KOH aquoso a 1 M (3,8 mL, 3,8 mmols) a uma mistura de 3:2 de éster etílico de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico e éster etílico de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,415 g, 1,27 mmols) em THF (3,8 mL). A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 18 h sendo, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (10 mL) e acidificado com HCl aquoso (1 M, 3 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir uma mistura do composto do título com ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O precipitado coletado foi triturado a partir de DMSO e enxaguado com etanol para produzir ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-

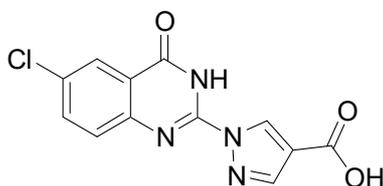
di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico puro. O filtrado obtido da trituração foi purificado por HPLC em fase reversa para produzir o composto do título (49,7 mg, 13% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 299,1; m/z encontrada, 300,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,99 (s, 2H), 8,96 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67–7,48 (m, 2H), 3,12 (s, 6H).

Exemplo 152: ácido 1-(7-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0347] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de 3-etóxi anilina na etapa A, pipetando-se cuidadosamente a mistura de reação em etanol, em vez de adicionar-se etanol à mistura de reação na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 300,1; m/z encontrada, 301,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,01 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,21–7,02 (m, 2H), 4,19 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

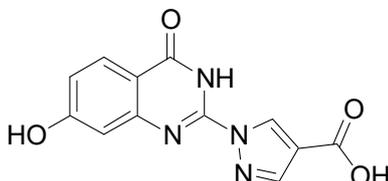
Exemplo 153: ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0348] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 138, com o uso de 4-cloroanilina na etapa A, pipetando-se cuidadosamente a mistura de reação em etanol, em vez de adicionar-se etanol à mistura de reação na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 290,0; m/z encontrada, 291,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,05 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (d,

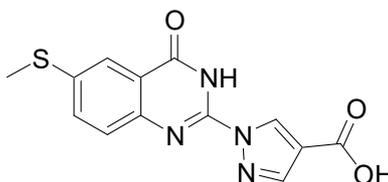
$J = 2,3$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H).

Exemplo 154: ácido 1-(7-Hidróxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0349] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3-isopropilanilina na etapa A. Na Etapa B, o produto (éster etílico de ácido 1-(7-hidróxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico) foi coletado por filtração a partir das camadas de água/DCM. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_8N_4O_4$ , 272,1;  $m/z$  encontrada, 273,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,94 (s, 2H), 10,66 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,09–6,85 (m, 2H).

Exemplo 155: ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

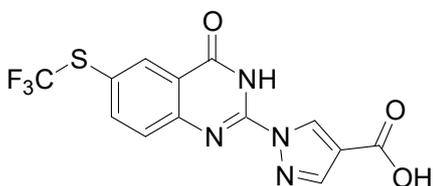


[0350] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 4-metilsulfanilanilina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{14}N_4O_3S$ , 330,1;  $m/z$  encontrada, 331,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0351] Etapa B: preparação de ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título

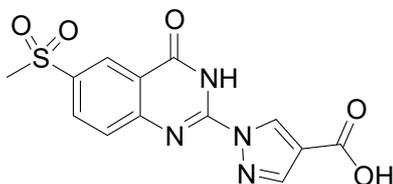
foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapa C, com o uso de éster etílico de ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 302,1; m/z encontrada, 303,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,13–12,78 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Exemplo 156: ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0352] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 4-trifluorometilsulfanililina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 356,0; m/z encontrada, 357,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,20 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (br s, 1H).

Exemplo 157: ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

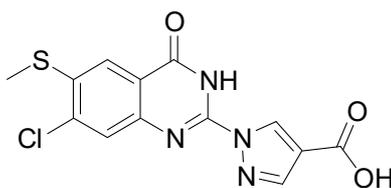


[0353] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se ácido 3-cloroperoxibenzoico (91,2 mg, 0,407 mmol) a uma solução de éster etílico de ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (intermediário obtido do Exemplo 155, produto da Etapa A) (64,0 mg, 0,194 mmols) e DCM (1,0 mL). A mistura de reação foi agitada durante 18 horas e foi,

então, concentrada. O resíduo foi triturado a partir de etanol para produzir o composto do título (63,0 mg, 90% de rendimento). O filtrado foi resfriado bruscamente com tiosulfato de sódio aquoso a 0,5 M. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{14}N_4O_5S$ , 362,1; m/z encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,39 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

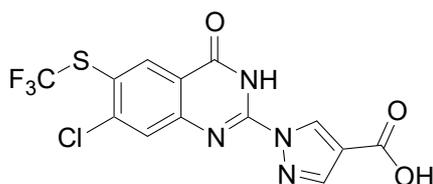
[0354] Etapa B: preparação de ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapa C, com o uso de éster etílico de ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_{10}N_4O_5S$ , 334,0; m/z encontrada, 335,0  $[M+H]^+$ ; 333,1,  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,35 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (dd,  $J = 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).

Exemplo 158: ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0355] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, com o uso de 3-cloro-4-metilsulfanilânina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_9ClN_4O_3S$ , 336,0; m/z encontrada, 337,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,04 (s, 2H), 8,92 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

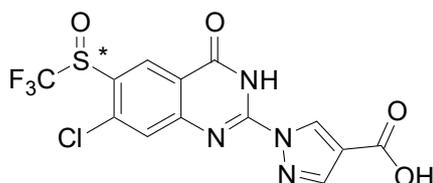
Exemplo 159: ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0356] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapas A e B, com o uso de 3-cloro-4-trifluorometilsulfanilânina na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{10}ClF_3N_4O_3S$ , 418,0;  $m/z$  encontrada, 419,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,38 (s, 1H), 9,02 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0357] Etapa B: preparação de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 131, etapa C, com o uso de éster etílico de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_6ClF_3N_4O_3S$ , 390,0;  $m/z$  encontrada, 389,0  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,35 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,96 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

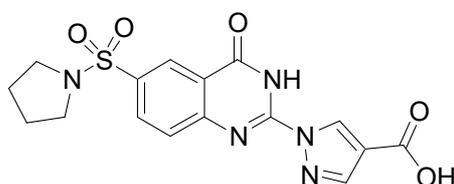
Exemplo 160: ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanossulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0358] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 157, com o uso de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanossulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (intermediário obtido do Exemplo 159, produto da Etapa A)

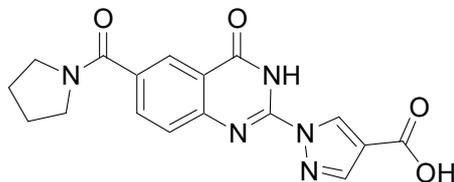
para o éster etílico de ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 406,0; m/z encontrada, 407,0 [M+H]<sup>+</sup>; 405,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,46 (br s, 1H), 13,12 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Exemplo 161: ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0359] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 17, com o uso de 4-(pirrolidina-1-sulfonil)anilina em vez de 3,4-dimetoxianilina na etapa A, e omitindo-se a purificação por HPLC em fase reversa na etapa B. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 389,1; m/z encontrada, 390,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,31 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,25–3,10 (m, 4H), 1,74–1,59 (m, 4H).

Exemplo 162: ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0360] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-{etoxicarbonilamino-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilimino]-metil}-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se isotiocianatoformiato de etila (0,60 mL, 5,1 mmols) a uma suspensão de (4-amino-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (0,873 g, 4,59 mmols) em DCM (15 mL), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. DIC (1,01 mL,

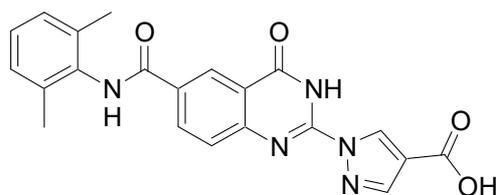
5,05 mmols) foi então adicionado, seguido de pirazol-4-carboxilato de etila (0,707 g, 5,05 mmols). A agitação prosseguiu durante 18 h, após o que a mistura de reação foi concentrada. Adicionou-se éter dietílico (25 mL) ao resíduo, e a suspensão resultante foi resfriada até 0 °C e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por FCC (de 2 a 100% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (1,502 g, 77% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{21}H_{25}N_5O_5$ , 427,2; m/z encontrada, 428,2  $[M+H]^+$ .

[0361] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidina-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O cloreto de titânio (IV) (0,377 mL, 3,43 mmols) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-{etoxicarbonilamino-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilimino]-metil}-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,977 g, 2,29 mmols) e DCE (5,5 mL). A mistura de reação foi aquecida até 100 °C durante 2,5 h, sendo então resfriada até a temperatura ambiente, e resfriado bruscamente com etanol (10 mL). A solução resultante foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre DCM (30 mL) e água (30 mL). As duas camadas foram filtradas para remover-se um subproduto sólido e, então, separadas. A camada aquosa foi lavada com DCM (30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secas ( $MgSO_4$ ) e concentradas. O resíduo foi triturado com éter dietílico e, então, com etanol para produzir o composto do título (18 mg, 2,0% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{19}H_{19}N_5O_4$ , 381,1; m/z encontrada, 382,1  $[M+H]^+$ .

[0362] Etapa C: preparação de ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidina-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se KOH aquoso a 1 M (0,13 mL, 0,13 mmol) ao ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidina-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (18,0 mg, 43,1  $\mu$ mol) em THF (0,2 mL). A mistura de rea-

ção foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 dias sendo, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (2 mL) e acidificado com HCl aquoso a 1 M (0,5 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir o composto do título (11 mg, 70% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{17}H_{15}N_5O_4$ , 353,1; m/z encontrada, 354,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,24–12,75 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,51 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,45 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 1,95–1,78 (m, 4H).

Exemplo 163: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

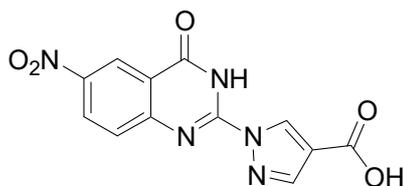


[0363] Etapa A: preparação de 4-amino-*N*-(2,6-dimetil-fenil)-benzamida. Cloreto de oxalila (1,9 mL, 22 mmols) foi adicionado por gotejamento a uma solução de DMF (1,7 mL, 22 mmols) e DCM (22 mL), que foi mantida a 0 °C. A suspensão branca espumosa resultante foi agitada durante 30 min, deixada aquecer naturalmente até a temperatura ambiente e, então, resfriada novamente até 0 °C. Adicionou-se ácido 4-amino benzoico (1,50 g, 10,9 mmols), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O frasco foi novamente resfriado até 0 °C, e foram adicionados DCM (11 mL) e piridina (2,6 mL, 33 mmols). A agitação prosseguiu durante 50 min e 2,6-dimetilamino (1,33 g, 10,9 mmols) foi, então, adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h, e concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em etanol (30 mL), e adicionou-se 1,2-etileno diamina (3,3 mL, 49 mmols). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 2 h, deixada resfriar até a temperatura ambiente, agitada durante 2 d, e concentrada. Adicionou-se água (50

mL) ao resíduo, e o precipitado foi coletado, cuidadosamente enxaguado com água e submetido a secagem para produzir o composto do título (1,904 g, 70% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{15}H_{16}N_2O$ , 240,1; m/z encontrada, 241,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 7,76 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,10 (s, 3H), 6,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 2,24 (s, 6H).

[0364] Etapa B: preparação de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 162, com o uso de 4-amino-*N*-(2,6-dimetil-fenil)-benzamida (preparado de acordo com o procedimento descrito em *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8954–8959) na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{21}H_{17}N_5O_4$ , 403,1; m/z encontrada, 404,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,07 (s, 2H), 10,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,14 (s, 3H), 2,21 (s, 6H).

Exemplo 164: ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0365] Etapa A: preparação de 6-nitro-1H-quinazolina-2,4-diona. Ureia (9,89 g, 0,165 mol) e ácido 5-nitroantranílico (6,00 g, 32,9 mmols) foram aquecidos até 200 °C sob agitação vigorosa durante 1 h. O material fundido foi deixado resfriar naturalmente até 150 °C, e água (150 mL) foi lentamente adicionada. A pasta fluida resultante foi sonificada durante 1 h e agitada vigorosamente durante um período adicional de 2 h. A mesma foi, então, resfriada até 0 °C, e o precipitado foi coletado e enxaguado com água para produzir o composto do título (6,43 g, 94% de rendimento). Esse material foi seco em um forno a

vácuo e usado sem purificação adicional. Este composto não forneceu dados de espectrometria de massa (EM).

[0366] Etapa B: preparação de 2,4-dicloro-6-nitro-quinazolina. Oxidocloreto de fósforo (6,64 mL, 72,6 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 6-nitro-1*H*-quinazolina-2,4-diona (5,01 g, 24,2 mmols) em tolueno (100 mL), e a mistura de reação foi aquecida até 55 °C. Tri-*n*-propilamina (12,1 mL, 63,9 mmols) foi adicionada por gotejamento a partir de um funil de adição, ao longo de 25 minutos. A mistura de reação foi aquecida até 110 °C durante 6 h, agitada à temperatura ambiente durante 4 d e, então, pipetada em água (75 mL) e vigorosamente agitada durante 1 h. As duas camadas foram filtradas e separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (30 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada para produzir o composto do título (3,79 g, 67% de rendimento, 95% puro), após 24 h sob alto vácuo. Este composto não forneceu dados de espectrometria de massa (EM). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

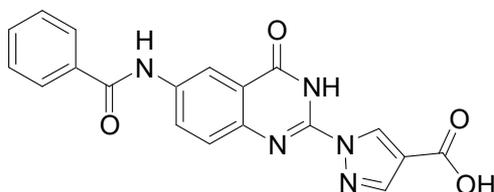
[0367] Etapa C: preparação de 2-cloro-6-nitro-3*H*-quinazolin-4-ona. NaOH aquoso a 2 M (22,2 mL, 44,4 mmols) foi adicionado a 2,4-dicloro-6-nitro-quinazolina (3,61 g, 14,8 mmols). A mistura foi sonicada, agitada à temperatura ambiente durante 3 h, filtrada e enxaguada com água (60 mL). Ácido acético (3,81 mL, 66,6 mmols) foi adicionado ao filtrado para produzir um precipitado, o qual foi coletado e seco em um forno a vácuo para produzir o composto do título (2,99 g, 90% de rendimento). Este composto não forneceu dados de espectrometria de massa (EM). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,07 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

[0368] Etapa D: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Pirazol-4-carboxilato de etila (1,83 g, 13,1 mmols) foi adicionado a uma suspen-

são de 2-cloro-6-nitro-3*H*-quinazolin-4-ona (2,95 g, 13,1 mmols) em xilenos (52 mL). A mistura de reação foi aquecida até 130 °C durante 1 h, deixada resfriar naturalmente e agitada à temperatura ambiente durante 18 h. O precipitado foi coletado e enxaguado com éter (20 mL) para produzir o composto do título (4,22 g, 98%). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 329,1; m/z encontrada, 330,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0369] Etapa E: preparação de ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 1, Etapa C. O composto final foi triturado a partir de DMSO. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 301,0; m/z encontrada, 302,2 [M+H]<sup>+</sup>, 300,1 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,47 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Exemplo 165: ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0370] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-nitro-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetila)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. DIEA (4,41 mL, 25,6 mmols) foi adicionado a uma suspensão de éster etílico de ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (intermediário obtido do Exemplo 164, produto da Etapa D) (4,21 g, 12,8 mmols) em THF (64 mL), seguido de (2-clorometóxi-etil)-trimetilsilano (2,49 mL, 14,1 mmols). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e foi, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre água (75 mL) e EtOAc (75 mL), e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 75 mL) e salmoura (50 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada para produ-

zir o composto do título (5,92 g, 86% de rendimento, 85% puro). Esse material foi levado à etapa seguinte sem purificação adicional. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{25}N_5O_6Si$ , 459,2; m/z encontrada, 402,1 [M+H-58]<sup>+</sup>.

[0371] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetila)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de amônio (4,10 g, 76,6 mmols) e água (9,1 mL) foram adicionados a uma solução de éster etílico de ácido 1-[6-nitro-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (5,92 g, 85% puro, 10,9 mmols) em acetona (46 mL). Pó de zinco (5,01 g, 76,6 mmols) foi, então, adicionado em porções, sob agitação vigorosa. A agitação prosseguiu durante 45 min, após o que a mistura de reação foi filtrada através de terra diatomácea. A torta do filtro foi enxaguada cuidadosamente através de EtOAc (100 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (75 mL), decantando a partir dos sais restantes. A camada orgânica foi lavada com salmoura (45 mL), seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada. O resíduo foi purificado por FCC (de 2 a 70% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (4,19 g, 89% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{27}N_5O_4Si$ , 430,2; m/z encontrada, 429,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,56 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 8,6, 2,8$  Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,57–3,43 (m, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,86–0,74 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

[0372] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-benzoilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de benzoíla (81,1  $\mu$ L, 0,698 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de éster etílico de ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-

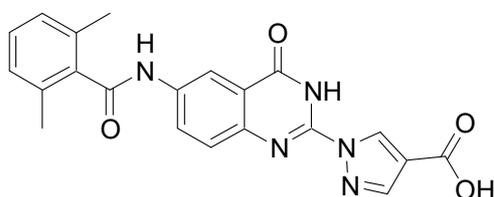
hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,466 mmols), TEA (0,162 mL, 1,16 mmols) e DCM (2,3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h e foi, então, diluída com DCM (25 mL) e resfriada bruscamente com água (15 mL). A camada orgânica foi lavada com água (20 mL) e salmoura (20 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por FCC (de 10 a 70% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,240 g, 97% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si, 533,2; m/z encontrada, 476,2 [M+H-58]<sup>+</sup>.

[0373] Etapa D: preparação de éster etílico de ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Ácido clorídrico (4 M em dioxano, 2,0 mL, 8,0 mmols) foi adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 1-[6-benzoilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,239 g, 0,488 mmol) e dioxano (2,0 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h, após o que adicionou-se éter (10 mL) e o precipitado foi coletado para produzir o composto do título (0,157 g, 86% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 403,1; m/z encontrada, 404,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,87 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,06–7,96 (m, 2H), 7,84–7,49 (m, 4H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0374] Etapa E: preparação de ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. KOH aquoso a 1 M (1,06 mL, 1,06 mmol) foi adicionado a éster etílico de ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,142 g, 0,343 mmols) em THF (1,0 mL). A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 18 h sendo, então, concentrada. O resíduo foi redissolvido em água (5 mL)

a trazido até pH 1 com HCl aquoso a 1 M (3 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,110 g, rendimento de 82%). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{19}H_{13}N_5O_4$ , 375,1; m/z encontrada, 376,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 8,04–7,99 (m, 2H), 7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,65–7,60 (m, 1H), 7,59–7,54 (m, 2H).

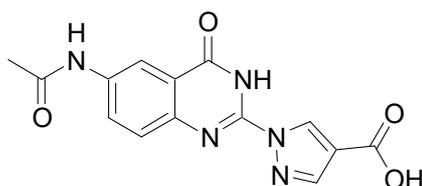
Exemplo 166: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0375] Etapa A: preparação de cloreto de 2,6-dimetil benzoíla. DMF (2 gotas) foi adicionado a ácido 2,6-dimetilbenzoico (0,100 g, 0,666 mmols) em cloreto de tionila (0,50 mL, 6,9 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 2 h e concentrada para produzir o composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

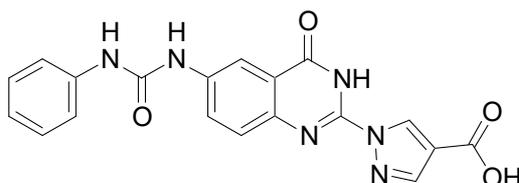
[0376] Etapa B: preparação de ácido 1-[6-(2,6-dimetilbenzoilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 165, Etapas de C a E, substituindo-se cloreto de 2,6-dimetil benzoíla por cloreto de benzoíla na Etapa C. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{21}H_{17}N_5O_4$ , 403,1; m/z encontrada, 404,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,30 (s, 6H).

Exemplo 167: ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0377] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 165, substituindo-se o cloreto de acetila por cloreto de benzoíla na etapa C. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{14}H_{11}N_5O_4$ , 313,1; m/z encontrada, 314,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,97 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,92 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,8, 2,5$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 168: ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

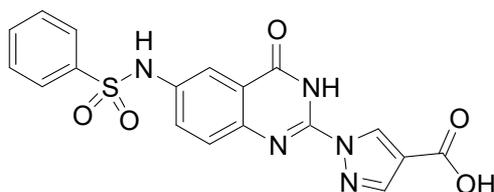


[0378] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Isocianato de benzila (79,2  $\mu$ L, 0,729 mmols) foi adicionado por gotejamento a éster etílico de ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,240 g, 0,559 mmols) em THF (11,2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h e, então, a 50 °C durante 18 h. Uma outra alíquota de isocianato de benzila (60,9  $\mu$ L, 0,561 mmols) foi adicionada, e o aquecimento prosseguiu durante outras 6 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc (30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secas ( $MgSO_4$ ) e concentradas. O resíduo foi purificado por FCC (EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,287 g, 94% de ren-

dimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{27}H_{32}N_6O_5Si$ , 548,2; m/z encontrada, 491,2  $[M+H-58]^+$ .

[0379] Etapa B: preparação de ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 165, etapas de D a E. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_6O_4$ , 390,1; m/z encontrada, 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,22–12,51 (m, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J = 8,9, 2,6$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,6, 1,1$  Hz, 2H), 7,31 (dd,  $J = 10,7, 5,2$  Hz, 2H), 7,04–6,96 (m, 1H).

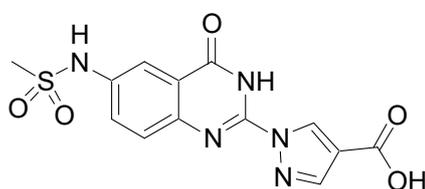
Exemplo 169: ácido 1-(6-benzenossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0380] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-benzenossulfonilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetila)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Cloreto de benzenossulfonila (0,131 mL, 1,02 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de éster etílico de ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,466 mmols) em piridina (2,3 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 h e, então, resfriada bruscamente com água (15 mL) e extraída com EtOAc (30 mL). A camada orgânica foi lavada com água (15 mL) e salmoura (15 mL), seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por FCC (de 5 a 50% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,253 mg, 95% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{26}H_{31}N_5O_6SSi$ , 569,2; m/z encontrada, 512,1  $[M+H-58]^+$ .

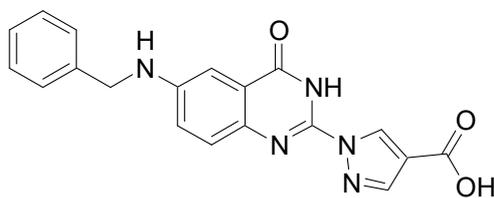
[0381] Etapa B: preparação de ácido 1-(6-benzenossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 165, etapas de D a E. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{18}H_{13}N_5O_5S$ , 411,1; m/z encontrada, 412,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,97 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,64–7,53 (m, 5H).

Exemplo 170: ácido 1-(6-metanossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0382] O composto do título foi sintetizado de maneira análoga ao Exemplo 169, substituindo cloreto de metanossulfonila por cloreto de benzenossulfonila na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{13}H_{11}N_5O_5S$ , 349,1; m/z encontrada, 350,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,88 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75–7,62 (m, 2H), 3,06 (s, 3H).

Exemplo 171: ácido 1-(6-benzilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

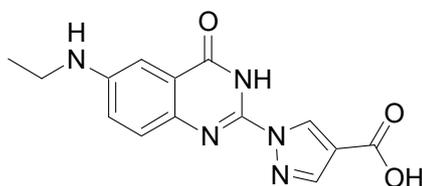


[0383] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-benzilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetila)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Um frasco foi carregado com éster etílico de ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,250 g, 0,582 mmols), benzaldeído (59,2  $\mu$ L, 0,582 mmols) e peneiras moleculares

de 4 Å (0,25 g). Adicionou-se DCE (1,9 mL), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Adicionou-se triacetoxi-boroidreto de sódio (0,308 g, 1,46 mmols), e a mistura de reação foi agitada durante outras 24 h. A reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (10 mL), sendo então extraída com DCM (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por FCC (de 2 a 40% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (0,273 g, 90% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si, 519,2; m/z encontrada, 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0384] Etapa B: preparação de ácido 1-(6-benzilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 165, etapas de D a E. Na Etapa D, o dioxano foi evaporado antes de o produto ser triturado a partir de éter. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 361,1; m/z encontrado, 362,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,93 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,28–7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,38 (s, 2H).

Exemplo 172: ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

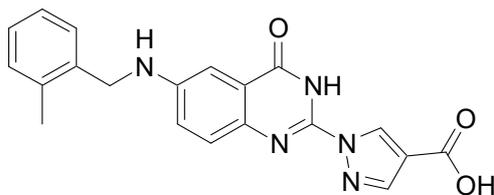


[0385] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-[6-etilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetila)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se acetaldeído (1 mL) a éster etílico de ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,250 g, 0,582 mol) e peneiras

moleculares de 4 Å (0,35 g) em etanol (1,9 g). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e foi, então, filtrada. O etanol e o acetaldeído foram removidos sob alto vácuo. O resíduo foi redissolvido em DCE (1,5 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,308 g, 1,46 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 6 dias e, então, diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado via FCC (de 5 a 65% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (87,0 mg, 33% de rendimento). EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si, 457,2; m/z encontrada, 458,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0386] Etapa B: preparação de ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 165, etapas de D a E. Na Etapa D, o dioxano foi evaporado antes de o produto ser triturado a partir de éter. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 299,1; m/z encontrada, 300,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13,04–12,24 (m, 2H), 8,85 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,12 (br q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

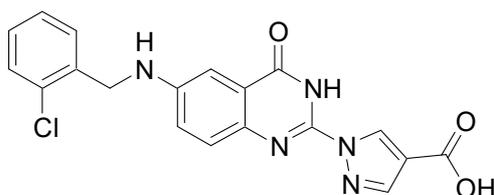
Exemplo 173: ácido 1-[6-(2-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0387] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 2-metilbenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 375,1; m/z

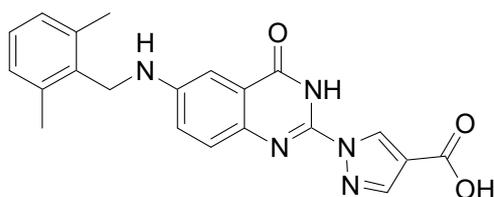
encontrada, 376,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,92 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,26–7,12 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 174: ácido 1-[6-(2-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



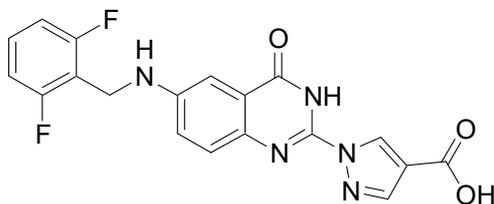
[0388] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 2-clorobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 395,1; *m/z* encontrada, 396,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,93 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,53–7,46 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 5,9, 3,5 Hz, 1H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H).

Exemplo 175: ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



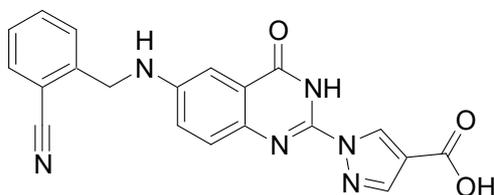
[0389] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 2,6-dimetilbenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 389,2; *m/z* encontrada, 390,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,92 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,17–7,05 (m, 3H), 6,23 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H).

Exemplo 176: ácido 1-[6-(2,6-difluoro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



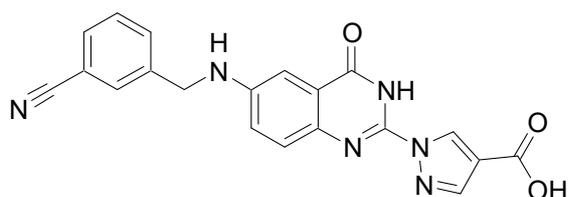
[0390] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 2,6-difluorobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{19}H_{13}F_2N_5O_3$ , 397,1; m/z encontrada, 398,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,94 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,25 (dt,  $J = 8,7, 2,7$  Hz, 2H), 7,18–7,11 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,37 (s, 2H).

Exemplo 177: ácido 1-[6-(2-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0391] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 2-cianobenzaldeído por benzaldeído na etapa A, e purificando-se o composto do título por HPLC em fase reversa. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{14}N_6O_3$ , 386,1; m/z encontrada, 387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,23 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 8,10 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd,  $J = 11,3, 4,7$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,75 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,36 (s, 2H).

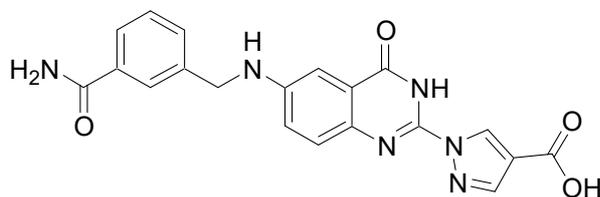
Exemplo 178: ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0392] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 3-cianobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. A Etapa C produziu uma mistura do composto do título, ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, e ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, que foi separado por HPLC em fase reversa.

[0393] Dados para ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{14}N_6O_3$ , 386,1;  $m/z$  encontrada, 387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,93 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,85 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 2H), 7,57 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H).

Exemplo 179: ácido 1-[6-(3-carbamóila-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

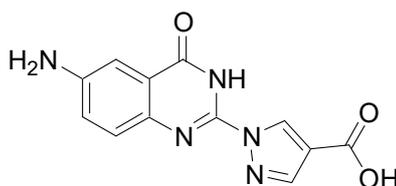


[0394] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 3-cianobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. A Etapa C produziu uma mistura do composto do título, ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, e ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, que foi separado por HPLC em fase re-

versa.

[0395] Dados para ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{16}N_6O_4$ , 404,1; m/z encontrada, 405,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,92 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,85 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28–7,19 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,96 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H).

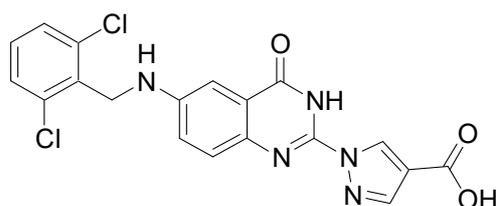
Exemplo 180: ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0396] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 3-cianobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. A etapa C produziu uma mistura de ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico e o composto do título. A mistura foi separada por HPLC em fase reversa, e o composto do título foi recuperado sob a forma de sal de trifluoroacetato.

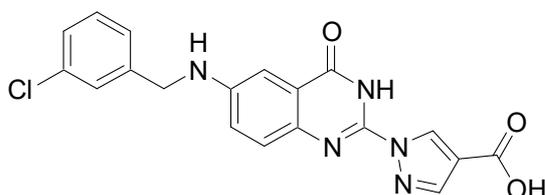
[0397] Dados para ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de trifluoroacetato. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{12}H_9N_5O_3$ , 271,1; m/z encontrada, 272,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,93 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,85 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 5,84 (s, 3H).

Exemplo 181: ácido 1-[6-(2,6-dicloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



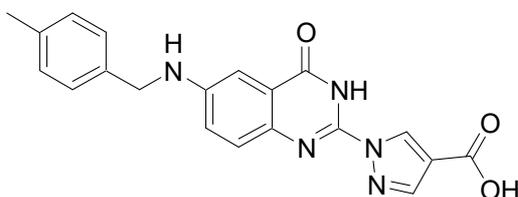
[0398] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 2,6-diclorobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{13}Cl_2N_5O_3$ , 429,0; m/z encontrada, 430,2,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,93 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,87 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 8,5, 7,8$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,49 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H).

Exemplo 182: ácido 1-[6-(3-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



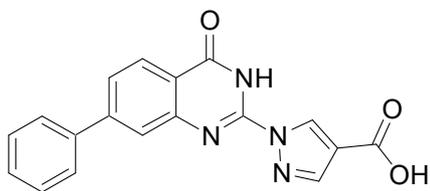
[0399] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 3-clorobenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}ClN_5O_3$ , 395,1; m/z encontrada, 396,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,86 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42–7,29 (m, 3H), 7,24 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

Exemplo 183: ácido 1-[6-(4-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0400] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 171, substituindo-se 4-metilbenzaldeído por benzaldeído na etapa A. EM (ESI/CI): massa calculada para  $C_{20}H_{17}N_5O_3$ , 375,1; m/z encontrada, 376,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 12,90 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,21 (dd,  $J = 8,9, 2,7$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,07 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,87 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,32 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

Exemplo 184: ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0401] Etapa A: preparação de éster etílico de ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 27, etapas C e D, com o uso de 3-iodoanilina na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{14}H_{11}IN_4O_3$ , 410,0; m/z encontrada, 411,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,04 (s, 1H), 9,00 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0402] Etapa B: preparação de éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A uma mistura de éster etílico de ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,65 g, 4,02 mmols) e THF (20 mL), adicionou-se DIPEA (2,10 mL, 12,1 mmols), seguido de 1-clorometóxi-2-metóxi-etano (1,01 mL, 8,85 mmols) a 23 °C. Após agitação durante 18 h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado em reações subsequentes sem purificação adicional (1,89 g, 94%). EM (ESI): massa calculada

para  $C_{18}H_{19}N_4O_5$ , 498,0;  $m/z$  encontrada, 499,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,85 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,50 – 3,48 (m, 2H), 3,26 – 3,23 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

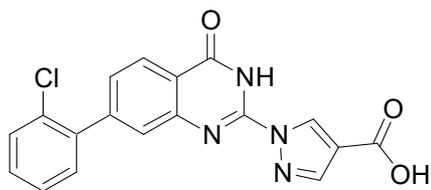
[0403] Etapa C: preparação de éster etílico de ácido 1-[3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma mistura de carbonato de potássio (210 mg 1,52 mmols), ácido fenilborônico (156 mg, 1,28 mmol), éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (250 mg, 0,502 mmol) e THF (4,4 ml) foi desgasificada com nitrogênio durante 10 min, em um tubo lacrável. O aduto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paládio (48,9 mg, 0,0610 mmol) foi adicionado à mistura de reação, e o tubo de pressão foi lacrado. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 18 h. A mistura de reação foi resfriada até 23 °C, diluída com DCM (15 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por FCC (de 5 a 45% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (192 mg, 85%). EM (ESI): massa calculada para  $C_{24}H_{24}N_4O_5$ , 448,2;  $m/z$  encontrada, 449,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,88 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 2H), 7,78 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,54 – 3,50 (m, 2H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

[0404] Etapa D: preparação de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Uma solução de HCl a 4 M e dioxano (3,00 mL, 12,0 mmols) foi adicionada a éster etílico de ácido 1-[3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (90,0 mg, 0,201 mmols). A mis-

tura de reação foi agitada a 23 °C. Após 18 h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se Et<sub>2</sub>O (5 mL) e o precipitado resultante foi coletado por filtração e cuidadosamente lavado com Et<sub>2</sub>O, para resultar no composto do título (38,0 mg, 53%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 360,1; m/z encontrada, 361,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,93 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 10,5, 4,2 Hz, 3H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0405] Etapa E: preparação de ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Adicionou-se hidróxido de potássio (37,4 mg, 0,666 mmol) a uma mistura de éster etílico de ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (48,0 mg, 0,133 mmol), água (0,8 mL) e THF (0,8 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas a 23 °C. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover o THF, e o resíduo aquoso foi acidificado até pH 2 com HCl aq. 1 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração para resultar no composto do título (42,0 mg, 85%). EM (ESI): massa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 332,1; m/z encontrada, 333,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H).

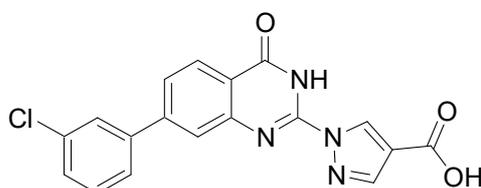
Exemplo 185: ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



[0406] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 184, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-

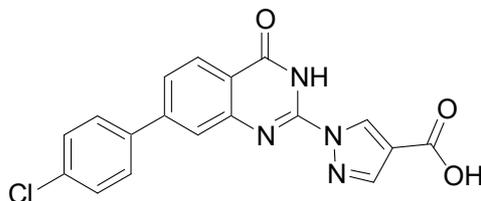
pirazol-4-carboxílico (intermediário obtido do Exemplo 184, produto da Etapa B) e ácido 2-clorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$ , 366,1;  $m/z$  encontrada, 367,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,02 (br s, 1H), 12,92 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H).

Exemplo 186: ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0407] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 184, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (intermediário obtido do Exemplo 184, produto da Etapa B) e ácido 3-clorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$ , 366,1;  $m/z$  encontrada, 367,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,04 (br s, 1H), 12,94 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H).

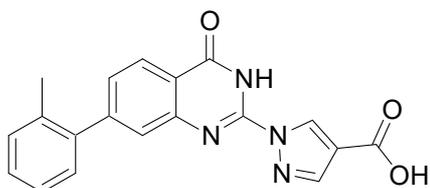
Exemplo 187: ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0408] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 184, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (intermediário obtido do Exemplo 184, produto da

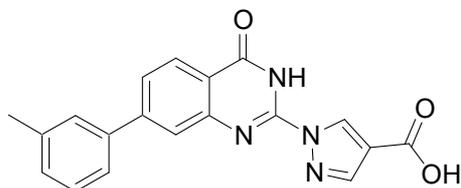
Etapa B) e ácido 4-clorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$ , 366,1;  $m/z$  encontrada, 367,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,99 (br s, 2H), 8,97 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,83 (dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H).

Exemplo 188: ácido 1-(4-oxo-7-o-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0409] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 184, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (intermediário do Exemplo 184, produto da etapa B) e ácido 2-metilfenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1;  $m/z$  encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,82 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 5H), 2,28 (s, 3H).

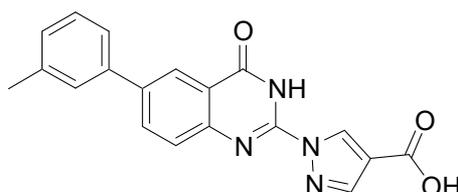
Exemplo 189: ácido 1-(4-oxo-7-*m*-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0410] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 184, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[7-iodo-3-(2-metóxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (intermediário do Exemplo 184, produto da etapa B) e ácido 3-metilfenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1;  $m/z$  encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600

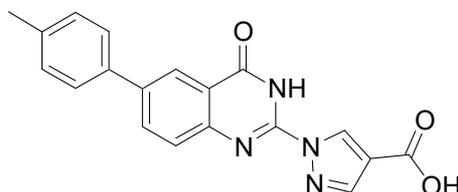
MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,04 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

Exemplo 190: ácido 1-(4-oxo-6-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0411] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 3-metilfenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1;  $m/z$  encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

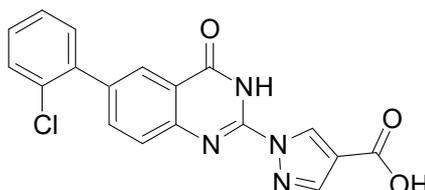
Exemplo 191: ácido 1-(4-oxo-6-p-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0412] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 4-metilfenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para

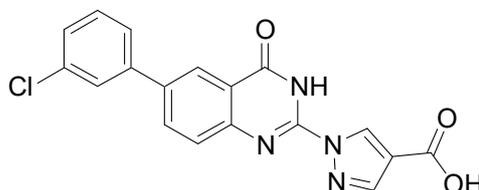
$C_{19}H_{14}N_4O_3$ , 346,1;  $m/z$  encontrada, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,03 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,33 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Exemplo 192: ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0413] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 2-clorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$ , 366,1;  $m/z$  encontrada, 367,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (s, 2H), 8,98 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,47 (pd,  $J = 7,4, 1,8$  Hz, 2H).

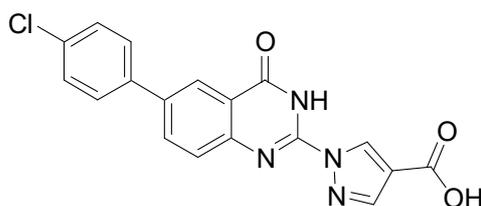
Exemplo 193: ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0414] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 3-clorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para

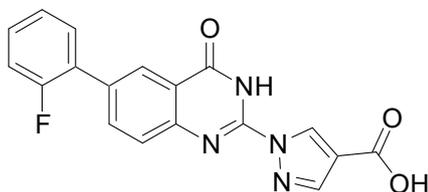
$C_{18}H_{11}ClN_4O_3$ , 366,1;  $m/z$  encontrada, 367,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,00 (br s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,55 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,49 (ddd,  $J = 8,0, 2,0, 1,0$  Hz, 1H).

Exemplo 194: ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0415] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, Etapa B) e ácido 4-clorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$ , 366,1;  $m/z$  encontrada, 367,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,02 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,49 (tdd,  $J = 7,1, 5,1, 1,7$  Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H).

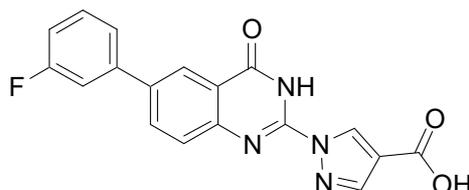
Exemplo 195: ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0416] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 2-fluorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para

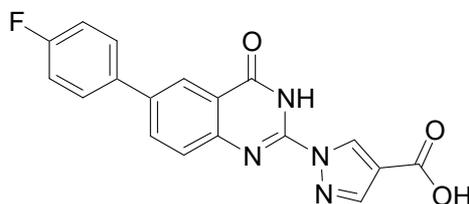
$C_{18}H_{11}FN_4O_3$ , 350,1;  $m/z$  encontrada, 351,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (br s, 1H), 12,95 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (t,  $J = 7,9$ , 1H), 7,49 (tdd,  $J = 7,1, 5,1, 1,7$ , 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H).

Exemplo 196: ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0417] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, Etapa B) e ácido 3-fluorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}FN_4O_3$ , 350,1;  $m/z$  encontrada, 351,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (br s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 – 8,20 (m, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H).

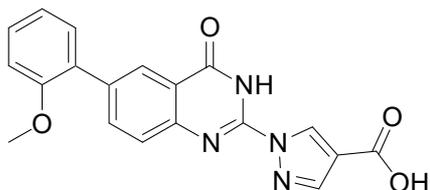
Exemplo 197: ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0418] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 4-fluorofenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{18}H_{11}FN_4O_3$ , 350,1;  $m/z$  encontrada, 351,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600

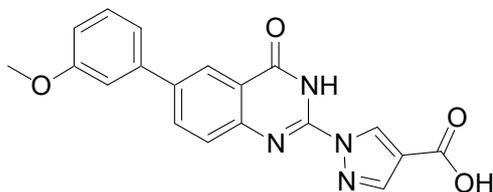
MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (br s, 1H), 12,92 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H).

Exemplo 198: ácido 1-[6-(2-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0419] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 2-metoxifenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_4$ , 362,1;  $m/z$  encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,00 (br s, 1H), 12,84 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,97 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,09 (td,  $J = 7,5, 1,0$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

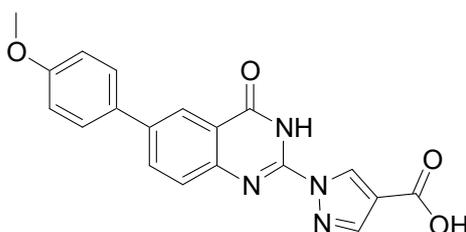
Exemplo 199: ácido 1-[6-(3-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0420] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 3-metoxifenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_4$ , 362,1;  $m/z$  encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,

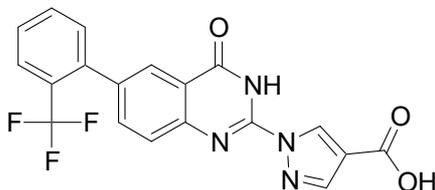
DMSO- $d_6$ ): 13,01 (br s, 1H), 12,91 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Exemplo 200: ácido 1-[6-(4-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0421] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 4-metoxifenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_4$ , 362,1;  $m/z$  encontrada, 363,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,99 (br s, 1H), 12,88 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 13,9$  Hz, 2H), 8,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 3H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

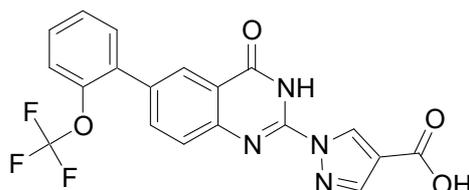
Exemplo 201: ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0422] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 2-trifluorometilfenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{11}F_3N_4O_3$ , 400,1;  $m/z$  encontrada, 401,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600

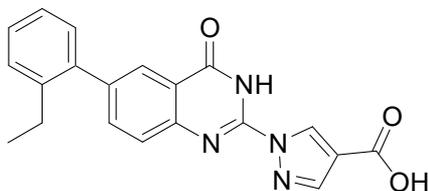
MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (br s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,31 – 8,25 (m, 2H), 8,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dt,  $J = 15,3, 7,8$  Hz, 2H).

Exemplo 202: ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0423] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, Etapa B) e ácido 2-trifluorometoxifenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{11}F_3N_4O_4$ , 416,1;  $m/z$  encontrada, 417,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,02 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 3H).

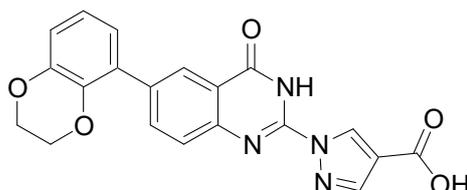
Exemplo 203: ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0424] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 2-etilfenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{16}N_4O_3$ , 360,1;  $m/z$  encontrada, 361,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,01 (br s, 1H), 12,91 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H),

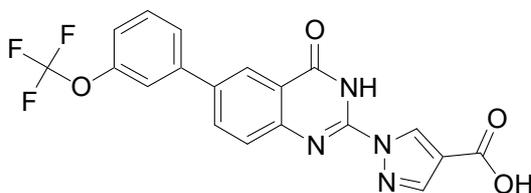
7,99 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,59 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,05 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Exemplo 204: ácido 1-[6-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0425] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 1,4-benzodioxano-5-borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{20}H_{14}N_4O_5$ , 390,1; m/z encontrada, 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,00 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,10 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,30 (s, 4H).

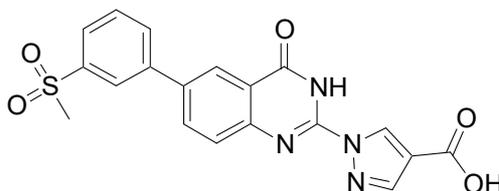
Exemplo 205: ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0426] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 3-trifluorometoxifenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{11}F_3N_4O_4$ , 416,1; m/z encontrada, 417,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,06 – 12,92 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H),

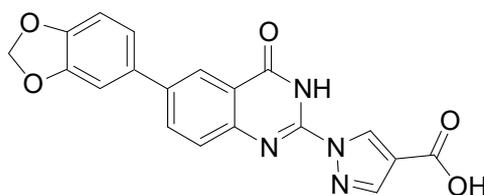
8,28 (s, 1H), 8,22 (dd,  $J = 8,4, 1,8$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,66 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H).

Exemplo 206: ácido 1-[6-(3-metanossulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0427] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 3-(metilsulfonil)fenil borônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{14}N_4O_5S$ , 410,1;  $m/z$  encontrada, 411,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,01 (br s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,31 – 8,27 (m, 3H), 8,18 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 7,8, 1,7, 1,0$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,80 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).

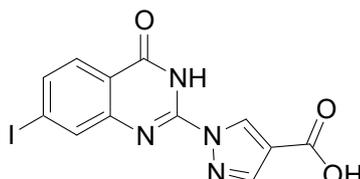
Exemplo 207: ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0428] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 69, etapas de C a E, com o uso de éster etílico de ácido 1-[6-iodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (produto do Exemplo 69, etapa B) e ácido 3,4-metilenodióxi fenilborônico na etapa C. EM (ESI): massa calculada para  $C_{19}H_{12}N_4O_5$ , 376,1;  $m/z$  encontrada, 377,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12,96 (br s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,29 – 8,25 (m, 2H),

8,11 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,10 (s, 2H).

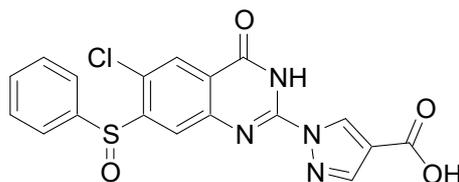
Exemplo 208: ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0429] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 184, etapa E, a partir de éster etílico de ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo 184, produto da etapa A). EM (ESI): massa calculada para  $C_{12}H_7IN_4O_3$ , 382,0;  $m/z$  encontrada, 382,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 2H).

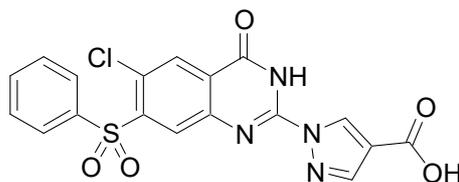
[0430] Os Exemplos proféticos apresentados a seguir podem ser sintetizados com o uso dos esquemas gerais fornecidos acima.

Exemplo 209: ácido 1-(6-benzenossulfinil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



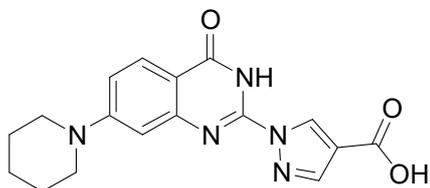
[0431] EM (ESI/Cl): massa prevista  $C_{18}H_{11}ClN_4O_4S$ , 414,8.

Exemplo 210: ácido 1-(6-benzenossulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0432] EM (ESI/Cl): massa prevista para  $C_{18}H_{11}ClN_4O_5S$ , 430,8.

Exemplo 211: ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[0433] O composto acima pode ser produzido de acordo com o Esquema B, usando-se 3-piperidin-1-il-fenilamina. EM (ESI/CI): massa prevista para  $C_{17}H_{17}N_5O_3$ , 339,1.

Protocolos biológicos:

Expressão e purificação de PHD2<sub>181-417</sub>

[0434] O construto de expressão de PHD2 humano contendo os aminoácidos 181 a 417 do Genbank, nº de acesso ID NM\_022051 foi clonado em um vetor pBAD (Invitrogen), incorporando um sinalizador de histidina N-terminal e um sinalizador de Smt3, ambos os quais são clivados por Ulp1. A produção de proteína foi obtida pela expressão em células BL21 cultivadas em caldo Terrific contendo 100 µg/ml de ampicilina. As culturas celulares foram inoculadas a 37 °C e cultivadas até uma OD<sub>600</sub> de 0,8. As culturas foram induzidas com 0,1% de arabinose e cultivadas de um dia para o outro a 20 °C sob agitação contínua a 225 rpm. As células foram, então, colhidas por centrifugação e armazenadas a -80 °C. Os péletes de células foram suspensos em Tampão A (50 mM de tris-HCl com pH 7,2, 100 mM de NaCl, 100 mM de L-arginina, 1 mM de TCEP, 0,05% (em peso por volume) de NP-40, 50 mM de imidazol) seguido da adição de lisozima e benzonase. As células foram lisadas por sonicação e o lisado foi clarificado por centrifugação (15.000 rpm, 90 min, 4 °C). A proteína foi purificada por cromatografia de afinidade por níquel com o uso de uma coluna HisTrap Crude FF (GE Healthcare). As amostras foram eluídas em tampão A com um gradiente de imidazol de 50 a 200 mM. A clivagem do sinalizador de Smt com a protease Ulp1 foi obtida através de incubação de

um dia para outro com diálise contra tampão A. A amostra de PHD2<sub>181-417</sub> foi, então, passada por uma segunda coluna HisTrap Crude FF (GE Healthcare) para remover proteína não clivada. O fluxo que passou pela coluna foi, então, dialisado em MES 50 mM pH 6,0, TCEP 1 mM, NaCl 5 mM para cromatografia de troca iônica em uma coluna de troca de cátions HiTrap SP (GE Healthcare). A proteína PHD2<sub>181-417</sub> foi eluída com um gradiente de NaCl de 0 a 0,2 M. As frações foram agrupadas para purificação adicional por cromatografia de exclusão de tamanho em uma coluna de exclusão de tamanho Superdex 75 (GE Healthcare). A proteína final foi concentrada para 4 mg/ml e dialisada em 10 mM PIPES tubulação pH 7,0, NaCl 100 mM, TCEP 0,5 mM. Foi determinado que a proteína tinha uma pureza de >95% por eletroforese em gel.

#### Ensaio de atividade enzimática

[0435] O ensaio enzimático de PHD foi realizado em 0,5 ml de mistura de reação contendo o seguinte: polipeptídeo PHD2<sub>181-417</sub> purificado (3 µg), peptídeo HIF-1α sintético compreendendo resíduos [KNPFSTGDTLDLEMLAPYIPMDDDFQLRSFDQLS] (10 µM, California Peptide Research Inc., Napa, CA, EUA), e ácido [5-<sup>14</sup>C]-2-oxoglutárico (50 mCi/mols, Moravek Chemicals, Brea, CA, EUA) em tampão de reação (40 mM de tris-HCl, com pH 7,5, 0,4 mg/ml de catalase, 0,5 mM de DTT, 1 mM de ascorbato) durante 10 minutos. A reação foi interrompida mediante a adição de 50 µl de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a 70 mM e 50 µl de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 500 mM, com pH 3,2. A detecção de ácido [<sup>14</sup>C]-succínico foi obtida pela separação a partir de ácido [5-<sup>14</sup>C]-2-oxoglutárico, mediante incubação da mistura de reação com 100 µl de DNP a 0,16 M preparado em 30% de ácido perclórico. Em seguida, 50 µl de ácido 2-oxoglutárico a 20 mM/ácido succínico a 20 mM não marcados, servindo como carreadores para radioatividade, foram adicionados à mistura, que foi deixada prosseguir durante 30 minutos à tem-

peratura ambiente. A reação foi, então, incubada com 50 µl de ácido 2-oxoglutárico a 1 M por mais 30 minutos à temperatura ambiente, para precipitar o excesso de DNP. A reação foi, então, centrifugada a 2800 x g durante 10 minutos, à temperatura ambiente, para separar o ácido [<sup>14</sup>C]-succínico presente no sobrenadante da [<sup>14</sup>C]-dinitrofenilidrazona precipitada. As frações do sobrenadante (400 µl) foram contadas com o uso de um contador beta (Beckman Coulter, Fullerton, CA, EUA). A inibição da atividade de PHD2<sub>181-417</sub> foi medida como uma diminuição na produção de ácido succínico-[<sup>14</sup>C]. Os valores de IC<sub>50</sub> foram estimados pelo ajuste dos dados a uma função logística de três parâmetros com o uso de GraphPad Prism, versão 4.02 (Graph Pad Software, San Diego, CA).

#### Ensaio celular

[0436] Células Hep-3B (ATCC, Manassas, VA) foram plaqueadas em placas de 96 poços a 20.000 células por poço em 100 µl de DMEM contendo 10% de soro fetal bovino, 1% de aminoácidos não-essenciais, 50 IU/mL de penicilina e 50 µg/mL de estreptomicina (todos os reagentes da cultura celular são da Invitrogen, Carlsbad, CA). Vinte e quatro horas após o plaqueamento, os compostos foram adicionados e incubados por mais 24 horas. Todos os compostos foram testados sob condições de saturação com concentrações do composto final a 100 µM. Cinquenta microlitros do sobrenadante foram, então, transferidos para um kit de ensaio de hipóxia humana (Meso-Scale Discovery, Gaithersburg, MD). A eritropoietina no sobrenadante foi detectada de acordo com as instruções do fabricante da seguinte forma. As placas de detecção de EPO foram bloqueadas com 3% de BSA em PBS de um dia para o outro e 50 µl do sobrenadante foram incubados à temperatura ambiente em um agitador orbital durante 2 h. Vinte e cinco microlitros de anticorpo de detecção anti-EPO a 0,5 µg/ml foram adicionados durante 2 horas à temperatura ambiente no agitador orbi-

tal. Após 3 lavagens em PBS, 150 µl de tampão de leitura 1X são adicionados e a placa é, então, lida no instrumento MSD SECTOR. Os dados foram, então, analisados mediante a determinação do percentual de secreção de EPO na presença de 100 µM do composto, em relação a um composto de controle para ensaio, 7-[(4-cloro-fenil)-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-quinolin-8-ol.

[0437] Os resultados para os compostos testados nestes ensaios são apresentados na Tabela 1 como uma média dos resultados obtidos (NT = não testado). Os compostos foram testados sob a forma de base livre (\*), sal de cloridrato (^) ou ácido trifluoroacético ("). Quando a atividade é mostrada como maior que (>) um valor particular, o valor é a maior concentração testada.

Tabela 1

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
1	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,3	37
2	ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,8	21
3	ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	37
4	ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	15
5	ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	21
6	ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,8	19
7	ácido 1-(8-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,8	25

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
8	ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	14
9	ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,1	49
10	ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,3	32
11	ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,8	40
12	ácido 1-(6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	50
13	ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,2	35
14	ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,6	8
15	ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,8	19
16	ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,6	16
17	ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,7	33
18	ácido 1-(5,6,7-trimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico	6,5	42
19	ácido 1-(6-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	45
20	ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	104

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
21	ácido 1-(6-ciclo-hexil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	84
22	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	61
23	ácido 1-(1-oxo-2,7-di-hidro-1H-pirroló[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	6,8	33
24	ácido 1-[6-(4-terc-butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	50
25	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	68
26	ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.	7,5	55
27	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	10
28	ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	9
29	ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	124
30	ácido 1-[6-(3-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-	7,6	15

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	carboxílico;		
31	ácido 1-[6-(3-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,7	129
32	ácido 1-[6-(4-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	68
33	ácido 1-[6-(2-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,5	56
34	ácido 1-[6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	73
35	ácido 1-[6-(3,5-di-terc-butil-fenóxi)-4-oxo- 3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,5	8
36	ácido 1-(4-oxo-6-m-tolilóxi-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	22
37	ácido 1-(4-oxo-6-o-tolilóxi-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	78
38	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,7	91
39	ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	77
40	ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-	7,6	77

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;		
41	ácido 1-[6-(4-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,7	112
42	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	117
43	ácido 1-[6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	76
44	ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro- naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2- il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	52
46	ácido 1-[6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,5	126
47	ácido 1-(4-oxo-6-p-tolilóxi-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	95
48	ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo- 3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,5	51
49	ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4- oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol- 4-carboxílico;	7,5	55
50	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4- oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-	7,5	67

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
	4-carboxílico;		
51	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	100
52	ácido 1-[7-fluoro-6-(naftaleno-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	76
53	ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	45
54	ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	90
55	ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	25
56	ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	68
57	ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	135
58	ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	62
59	ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-	7,6	80

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	carboxílico;		
60	ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,5	70
61	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metóxi-4- oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol- 4-carboxílico;	7,7	86
62	ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,4	7
63	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-5,7-difluoro- 4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H- pirazol-4-carboxílico;	7,7	14
64	ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	22
65	ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-ilóxi)-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico;	7,6	42
66	ácido 1-(4-oxo-7-fenóxi-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,2	41
67	ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-pirano-4-il)- 3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico, sal de tris(hidróxi me- til)aminometano;	7,8	18
68	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	59

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
69	ácido 1-(4-oxo-6-o-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	8,1	57
70	ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	41
71	ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,8	16
72	ácido 1-[6-(4-terc-butil-benzenossulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,3	22
73	ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-di-hidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-antracen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	88
74	ácido 1-(4-oxo-6-fenoximetil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	35
75	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	20
76	ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	16
77	ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	27
78	ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	5
79	ácido 1-[7-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	6

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
80	ácido 1-[7-(2-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	5
81	ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,1	26
82	ácido 1-[7-(4-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,2	15
83	ácido 1-[7-(2-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7	11
84	ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	101
85	ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	49
86	ácido (rac)-1-{7-cloro-6-[3-(3-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	71
87	ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	84
88	ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,8	95

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
89	ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	137
90	ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	113
91	ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	75
92	ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	137
93	ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	153
94	ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	90
95	ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	61
96	ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	51
97	ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	37

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
98	ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	85
99	ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	81
100	ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	55
101	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	24
102	ácido 1-(6-ciclo-hexilóxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	59
103	ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,2	30
104	ácido 1-(6-isopropóxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	75
105	ácido 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	129
106	ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,5	129
107	ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	45
108	ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-	7,6	85

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	carboxílico;		
109	ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	100
110	ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,8	47
111	ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,9	24
112	ácido 1-(4-oxo-8-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,8	18
113	ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,7	17
114	ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,6	16
115	ácido 1-(8-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,8	27
116	ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,7	17
117	ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,1	12
118	ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,1	16
119	ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,8	115
120	ácido 1-(6-sec-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,7	68

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
121	ácido 1-(6-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	8	30
122	ácido 1-(6-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	16
123	ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	17
124	ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	71
125	ácido 1-(6-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,3	19
126	ácido 1-(4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,2	9
127	ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	9
128	ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	53
129	ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	94
130	ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,1	12
131	ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,2	21
132	ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,9	16
133	ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-	7,4	10

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
	quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;		
134	ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,3	18
135	ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,1	17
136	ácido 1-(7-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	23
137	ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetra-hidro-7 <i>H</i> -6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclo hepta[b]naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,3	15
138	ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,6	40
139	ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3- <i>g</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,45	15
140	ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>g</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,45	62
141	ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetra-hidro-1 <i>H</i> -7,9-diaza-ciclopenta[ <i>a</i> ]naftalen-8-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,3	25
142	ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[ <i>h</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,6	23
143	ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[ <i>g</i> ]quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-	7,5	75

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	carboxílico;		
144	ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro- benzo[ <i>f</i> ]quinazolin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,4	42
145	ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,4	16
146	ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,9	16
147	ácido 1-(7-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,4	11
148	ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometóxi-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	6,9	10
149	ácido 1-(7-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,4	9
150	ácido 1-(7-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,8	24
151	ácido 1-(5-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,2	11
152	ácido 1-(7-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	6,8	38
153	ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	22
154	ácido 1-(7-hidróxi-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,3	12
155	ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	40

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
156	ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	19
157	ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	17
158	ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	15
159	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	16
160	ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanossulfinil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	13
161	ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	17
162	ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	15
163	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	14
164	ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	7,6	17
165	ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-	7,6	19

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;		
166	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoil amino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	11
167	ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	26
168	ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	4
169	ácido 1-(6-benzenossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	34
170	ácido 1-(6-metanossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	15
171	ácido 1-(6-benzilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	34
172	ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	20
173	ácido 1-[6-(2-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,7	101
174	ácido 1-[6-(2-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,7	24
175	ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-	7,5	97

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	carboxílico;		
176	ácido 1-[6-(2,6-difluoro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,4	26
177	ácido 1-[6-(2-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,3	13
178	ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,7	12
179	ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	12
180	ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,2	8
181	ácido 1-[6-(2,6-dicloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	118
182	ácido 1-[6-(3-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,6	26
183	ácido 1-[6-(4-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,8	89
184	ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;	7,1	12
185	ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-	7	15

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;		
186	ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,3	26
187	ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,2	24
188	ácido 1-(4-oxo-7-o-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,1	11
189	ácido 1-(4-oxo-7-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,3	25
190	ácido 1-(4-oxo-6-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	91
191	ácido 1-(4-oxo-6-p-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,7	31
192	ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	87
193	ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	141
194	ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,7	62
195	ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,6	100
196	ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,4	92
197	ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-	7,7	108

Ex.	Nome químico	Enzi- ma pIC50	% de estimu- lação celular por EPO
	carboxílico;		
198	ácido 1-[6-(2-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,7	178
199	ácido 1-[6-(3-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,6	119
200	ácido 1-[6-(4-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di- hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,8	118
201	ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4- di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,6	78
202	ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometóxi-fenil)- 3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,8	29
203	ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro- quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico;	7,5	77
204	ácido 1-[6-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5- il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> - pirazol-4-carboxílico;	7,8	111
205	ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometóxi-fenil)- 3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,6	58
206	ácido 1-[6-(3-metanossulfonil-fenil)-4-oxo- 3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4- carboxílico;	7,6	13

Ex.	Nome químico	Enzima pIC50	% de estimulação celular por EPO
207	ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico; e	7,6	84
208	ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico.	6,9	20

### Histologia

[0438] Vários modelos animais foram avaliados para análise histológica. Em um exemplo, um estudo canino foi usado para avaliar o efeito do ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico quando administrado oralmente por tubo estomacal em uma fase de Escalação de dose única (EDU) e, então, subsequentemente por até 5 dias durante a fase de Dose de repetição (RD). Os resultados dessa análise histológica são fornecidos na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1.

Órgão	10 mg/kg/dia – 1001 (macho)	10 mg/kg/dia – 1501 (fêmea)
Pulmão	SLS	SLS
Coração	SLS	SLS
Rim	Leve inflamação multi-focal aguda bilateral, interstício pélvico Leve deposição mineral pélvica (rim direito)	SLS
Fígado	Leve inflamação lobular central aguda com necrose de	Leve inflamação central-lobular aguda

	hepatócito individual Leve inflamação portal aguda	Leve inflamação portal aguda
Baço	HEM branda, com aumento moderado dos megacariócitos Leve pigmento castanho intramacrófago	HEM branda, com aumento moderado dos megacariócitos Leve pigmento castanho intramacrófago
Estômago	SLS	SLS
Testículo/epidídimo	SLS	
Medula óssea	SLS	SLS
	45 mg/kg/dia -2001 (macho)	45 mg/kg/dia -2501 (fêmea)
Pulmão	SLS	SLS
Corção	SLS	
Rim	Leve inflamação multi-focal aguda bilateral, interstício pélvico Múltiplos cistos com leve inflamação intersticial e túbulos basofílicos Leve mineralização papilar renal	Leve inflamação multi-focal aguda bilateral, interstício pélvico Leve vacuolização tubular
Fígado	Inflamação central-lobular aguda moderada e necrose Inflamação portal aguda moderada e necrose Presença moderada de célu-	Inflamação central-lobular aguda moderada e necrose Inflamação portal aguda moderada e necrose Hiperplasia moderada do duto

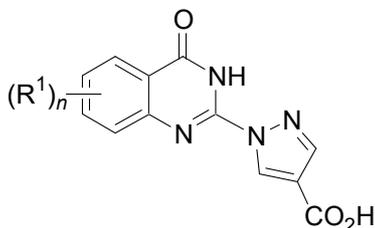
	<p>las apoptóticas e picnóticas nos sinusóides</p> <p>Dilatação linfática do trato portal, moderada e multifocal</p>	<p>biliar</p> <p>Trombose multifocal do trato portal</p> <p>Presença moderada de células apoptóticas e picnóticas nos sinusóides</p> <p>Leve dilatação linfática do trato portal</p> <p>Leve deposição de pigmento castanho nas células de Kupffer</p>
Baço	<p>HEM branda</p> <p>Aumento moderado dos megacariócitos</p> <p>Leve pigmento castanho intramacrófago</p>	<p>HEM branda</p> <p>Aumento moderado dos megacariócitos</p> <p>Leve pigmento castanho intramacrófago</p>
Estômago	SLS	SLS
Testículo/epidídimo	SLS	
Medula óssea	BSL	SLS

SLS = Sem lesão significativa, HEM = hematopoiese extramedular

[0439] Embora a invenção tenha sido ilustrada por referência a modalidades exemplificadoras e preferenciais, deve-se compreender que a invenção não se destina a limitar-se à descrição detalhada supracitada.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



em que:

$n$  é 1 a 3

$R^1$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $-C_{1-4}$ alquila,  $-C_{1-4}$ alquinila,  $-C_{1-4}$ alquenila opcionalmente substituída por halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $S(O)CF_3$ ,  $-C(O)-R^c$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OC_{1-4}$ alquila,  $-SC_{1-4}$ alquila,  $-S(O)-C_{1-4}$ alquila,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila,  $-S-R^c$ ,  $-S(O)-R^c$ ,  $-SO_2-R^c$ ,  $-O-R^c$ ,  $-NR^aR^b$ , 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol, benzila, bifenila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $R^d$ , benzilóxi opcionalmente substituído por um ou mais membros  $R^d$ , fenila ou heteroarila monocíclica opcionalmente substituída por um ou mais membros  $R^d$ ,  $-C_{3-8}$ cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $R^d$ ;

$R^a$  e  $R^b$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em H,  $C_{1-4}$ alquila,  $-C(O)C_{1-4}$ alquila,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)NH-R^c$ ,  $-SO_2-R^c$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila, fenila opcionalmente substituída por  $R^d$ , benzila opcionalmente substituída por  $R^d$  ou anel de heteroarila monocíclica opcionalmente substituído por  $R^d$ ; ou  $R^a$  e  $R^b$  podem ser tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, para formar um anel de heterocicloalquila monocíclica contendo um ou mais dentre O, S ou N opcionalmente substituído com metila ou metóxfenila;

$R^c$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em  $-C_{3-8}$ cicloalquila,  $-C_{3-8}$ heterocicloalquila, bifenila, fe-

nila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $R^d$ , benzila opcionalmente substituída por  $R^d$ , naftila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftila, e piridila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $R^d$ ;

$R^d$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halo, -OH,  $-C_{1-4}$ alquila,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila, -CN, ou  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OC_{1-4}$ alquila,  $-C(O)NH_2$ , fenila, -O-fenila e -O-benzila;

ou um enantiômero, diastereômero, racemato ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $-C_{1-4}$ alquila,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , -OH,  $-NO_2$ , -CN,  $-OC_{1-4}$ alquila,  $-SC_{1-4}$ alquila,  $-S(O)-C_{1-4}$ alquila,  $-SO_2-C_{1-4}$ alquila,  $-SR^c$ ,  $-S(O)-R^c$ ,  $-SO_2-R^c$ ,  $-O-R^c$ ,  $-NR^aR^b$ , benzilóxi opcionalmente substituído por  $R^d$ , e fenila ou heteroarila monocíclica opcionalmente substituída por um ou mais membros  $R^d$ .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dois grupos  $R^1$  adjacentes são ligados para formar um anel aromático tendo de 3 a 8 membros, opcionalmente contendo um ou mais dentre O, S ou N.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dois grupos  $R^1$  adjacentes são ligados para formar um anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído, contendo um ou mais dentre O, S ou N.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $n$  é 1.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $n$  é 2.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $n$  é 3.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $-R^aR^b$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, benzoíla, 2,6-dimetil benzoíla, acetila, -C(O)NH-fenila, benzenossulfonila, metanosulfonila, benzila, 2-metilbenzila, 2-clorobenzila, 2,6-dimetilbenzila, 2,6-difluorobenzila, 2-cianobenzila, 3-cianobenzila, 3-carbamoil-benzila, 2,6-diclorobenzila, 3-clorobenzila e 4-metilbenzila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> podem ser tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados para formar N-metil piperazin-1-ila, opcionalmente substituída, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-ila, piperidini-la, morfolin-4-ila e pirrolidinila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>c</sup> é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em fenila, ciclo-hexila, 4-terc-butil-fenila, 3,4-dimetóxi-fenila, 2,6-dimetil-fenila, 3,4,5-trimetóxi-fenila, naftalen-1-ila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 3-metóxi-fenila, 4-fluoro-fenila, 2-fluoro-fenila, 3-fluoro-fenila, 3,5-di-terc-butil-fenila, 2,6-dicloro-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 4-metóxi-fenila, naftalen-2-ila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ila, p-tolila, indan-5-ila, 2,3-dicloro-fenila e piridin-3-ila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>d</sup> é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, cloro, fluoro, bromo, iodo, -C<sub>1-4</sub>alquila, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>1-4</sub>alquila, fenila, -O-fenila ou -O-benzila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo em cloro, fluoro, bromo, iodo, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -S(O)CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), ciano, isopropóxi,

isopropila, sec-butila, terc-butila, etinila, 1-cloro-vinila, 4-metil-piperazinila, morfolin-4-ila, pirrolidinila, pirrolidin-1-carbonila, piperidinila, fenila, benzila, bifenila, tolila, fenóxi, ciclopropila, ciclo-hexila, fenilsulfanilila, 3,4-dimetóxi-fenilsulfanilila, 4-terc-butil-fenilsulfanilila, 7-piperidinila, 2,6-dimetil-fenóxi, 3,4,5-trimetóxi-fenóxi, naftalen-1-ilóxi, naftalen-2-ilóxi, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi, indan-5-ilóxi, 3-clorofenóxi, 4-clorofenóxi, 2,3-dicloro-fenóxi, 3-metóxi-fenóxi, 4-fluorofenóxi, 2-fluorofenóxi, 3-fluorofenóxi, 3,5-di-terc-butil-fenóxi, 3-metilfenóxi, 2,6-dicloro-fenóxi, 2,5-dicloro fenóxi, 4-metóxi fenóxi, piridin-3-ilóxi, tetra-hidro-piran-4-ila, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-ila, 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-ila, 3-metoxifenil-piperidinila e benzenossulfonila.

13. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,6,7-trimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

ácido 1-(6-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclo-hexil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(1-oxo-2,7-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-terc-butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-di-terc-butil-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-m-tolilóxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-o-tolilóxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-p-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(naftaleno-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-pirano-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de tris(hidróxi metil)aminometano;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-

3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-benzenossulfonil)-7-cloro-4-oxo-

3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-di-hidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-

antracén-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenoximetil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(2-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-

2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(4-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(2-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (rac)-1-{7-cloro-6-[3-(3-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclo-hexilóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-sec-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetra-hidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-

ciclo hepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-

fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3-

g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-

ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetra-hidro-1H-7,9-diaza-

ciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[h]quinazolin-

2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-

2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-

3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-hidróxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanossulfinil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzenossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metanossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(2-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(2,6-difluoro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(2-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-  
pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(2,6-dicloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(3-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[6-(4-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-  
pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-  
1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-  
1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-  
1H-pirazol-4-carboxílico;  
ácido 1-(4-oxo-7-o-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-p-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-metanossulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

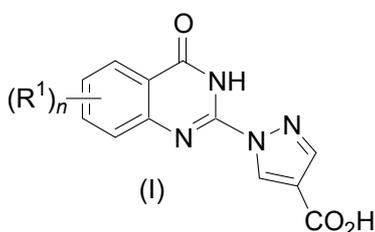
ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzenossulfinil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzenossulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico; e

ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, bem como os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e uma quantidade eficaz de composto contendo atividade inibidora de PHD com a Fórmula (I):



em que:

$n$  é 1 a 3

$R^1$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $-C_{1-4}$ alquila,  $-C_{1-4}$ alquinila,  $-C_{1-4}$ alquenila opci-

onalmente substituída por halo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OC}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{SC}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}-\text{R}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ ,  $-\text{SO}_2-\text{R}^c$ ,  $-\text{O}-\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol, benzila, bifenila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $\text{R}^d$ , benzilóxi opcionalmente substituído por um ou mais membros  $\text{R}^d$ , fenila ou heteroarila monocíclica opcionalmente substituída por um ou mais membros  $\text{R}^d$  e  $-\text{C}_{3-8}\text{cicloalquila}$  opcionalmente substituída por um ou mais membros  $\text{R}^d$ ;

$\text{R}^a$  e  $\text{R}^b$  são independentemente selecionados do grupo formado por H,  $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^c$ ,  $-\text{SO}_2-\text{R}^c$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ , fenila opcionalmente substituída por  $\text{R}^d$ , benzila opcionalmente substituída por  $\text{R}^d$  ou anel de heteroarila monocíclica opcionalmente substituído por  $\text{R}^d$ ; ou  $\text{R}^a$  e  $\text{R}^b$  podem ser tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, para formar um anel de heterocicloalquila monocíclica contendo um ou mais O, S ou N opcionalmente substituído com metila ou metóxfenila;

$\text{R}^c$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em  $-\text{C}_{3-8}\text{cicloalquila}$ ,  $-\text{C}_{3-8}\text{heterocicloalquila}$ , bifenila, fenila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $\text{R}^d$ , benzila opcionalmente substituída por  $\text{R}^d$ , naftila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidronaftila, e piridila opcionalmente substituída por um ou mais membros  $\text{R}^d$ ;

$\text{R}^d$  é um membro independentemente selecionado do grupo consistindo em  $-\text{H}$ , halo,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OC}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}-\text{fenila}$  e  $-\text{O}-\text{benzila}$ ;

ou um enantiômero, diastereômero, racemato ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos selecionados do grupo con-

sistindo em:

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6,7-dimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,6,7-trimetóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico

ácido 1-(6-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclo-hexil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(1-oxo-2,7-di-hidro-1H-pirroló[3,2-f]quinazolin-3-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-terc-butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-di-

hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-di-hidro-

quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-di-

hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi-fenóxi)-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-

2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-

2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-

il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-di-terc-butil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-m-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-o-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metóxi-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-

2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-

2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-

di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-

pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-p-tolilóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(naftaleno-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-

quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-ilóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-7-(tetra-hidro-pirano-4-il)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de tris(hidróxi metil)aminometano;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-benzenossulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-di-hidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-antracén-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenoximetil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(2-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-benzenossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(4-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(2-cloro-benzenossulfonil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (rac)-1-[7-cloro-6-[3-(3-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenóxi)-7-metil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(bifenil-3-ilóxi)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenóxi)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenóxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclo-hexilóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-ciclo-hexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-fenóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-sec-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-benzil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetra-hidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diazaciclo hepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetra-hidro-1,4-dioxa-5,7-diazafenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetra-hidro-1H-7,9-diazaciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexa-hidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-terc-butil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-isopropóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-  
1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(5-dimetilamin-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-  
1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-etóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-  
pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-  
pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-hidróxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-  
pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-  
1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metanossulfonil-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-  
il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanossulfinil-3,4-di-  
hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-di-hidro-  
quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-  
pirazol-4-carboxílico

ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoil amino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureído)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzenossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-metanossulfonilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-difluoro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,6-dicloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-o-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-7-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-m-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(4-oxo-6-p-tolil-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-metóxi-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(3-metanossulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(7-iodo-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzenossulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-benzenossulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico; e

ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, bem como os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.