



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

(21) BR 10 2013 001809-0 A2



(22) Data de Depósito: 24/01/2013
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) *Int.Cl.*:
A61K 31/517
C07D 239/72
A61P 35/00

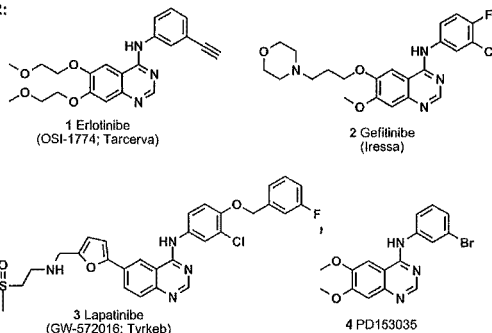
(54) **Título:** COMPOSTOS 2-CLORO-4-ANILINO-QUINAZOLINICOS INIBIDORES DE PROTEÍNAS TIROSINA CINASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE TIROSINA CINASES

(73) **Titular(es):** Universidade Federal do Rio de Janeiro Ufrj

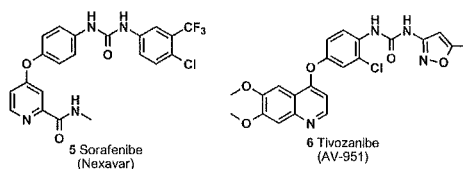
(72) **Inventor(es):** Carlos Mauricio Rabello de Sant'Anna, Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro, Lidia Moreira Lima, Maria Leticia de Castro Barbosa, Roberta Tesch, Stefan Andreas Laufer

(57) **Resumo:** COMPOSTOS 2-CLORO-4-ANILINO-QUINAZOLINICOS INIBIDORES DE PROTEÍNAS TIROSINA CINASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE TIROSINA CINASES. A presente invenção é relacionada a derivados 2-cloro-4-anilinoquinazolinicos que apresentam atividade inibidora de proteína tirosina cinase EGFR e/ou VEGFR-2, a composições farmacêuticas antitumorais compreendendo tais compostos, e processos para a produção dos mesmos. A presente invenção ainda proporciona um método tratamento de tumores sólidos devido à propriedade de inibição das tirosina cinases.

EGFR:



VEGFR-2:



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSTOS 2-CLORO-4-ANILINO-QUINAZOLINICOS INIBIDORES DE PROTEÍNAS TIROSINA CINASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE TIROSINA CINASES

Campo da Invenção

A presente invenção é relacionada a derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolínicos que apresentam atividade inibidora de proteína tirosina cinase EGFR e/ou VEGFR-2, a composições farmacêuticas antitumorais compreendendo tais compostos, e processos para a produção dos mesmos. A presente invenção ainda proporciona um método de tratamento de tumores sólidos devido à propriedade de inibição das tirosina cinases.

Antecedentes da Invenção

Diferentes vias de sinalização celular estão associadas à evolução, agressividade e potencial de metástase de tumores malignos. Esta diversidade de mecanismos resulta em heterogeneidade, redundância e na possibilidade de o tumor driblar o bloqueio de apenas uma via de sinalização, resultando em resistência primária ou adquirida. [Tabernero, J., *Mol. Cancer Res.*, **2007**, *5*, 203] Deste modo, a natureza multifatorial do câncer determina a necessidade de abordagens terapêuticas múltiplas ou multifuncionais, e.g. um único composto capaz de modular diferentes vias de sinalização envolvidas na patologia da doença. [Antonello, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6642]

As proteínas cinases exercem papel de destaque na regulação de diversos processos celulares, incluindo a proliferação, diferenciação e sobrevivência da célula. [Ishikawa, T. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8030]

Diversos membros da família das proteínas cinases já foram identificados até o momento. Estas enzimas catalisam a reação de fosforilação de diferentes substratos, desempenhando funções primordiais em praticamente todas as etapas da vida celular. Considerando-se que cerca de 1/3 das

proteínas conhecidas em mamíferos contém fosfato ligado covalentemente, qualquer alteração no funcionamento dessas proteínas pode gerar respostas celulares inadequadas, contribuindo para o desenvolvimento de patologias tais como diabetes, câncer, artrite reumatóide, entre outras [Cohen, P., *J. Biol. Chem.*, **1999**, 3, 459].

Particularmente, o receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, *epidermal growth factor receptor* - EGFR, também conhecido como ErbB1, HER1) é um tirosina cinase receptora transmembrânica que pertence à família de receptores ErbB [Chilin, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 1862]; *i.e.* uma família de quatro membros de tirosinas cinases receptoras de fatores de crescimento que inclui o EGFR (HER1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3), e ErbB4 (HER4) [Antonello, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6642]. A ligação de fatores de crescimento específicos ao domínio extracelular dos receptores ErbB promove dimerização e autofosforilação, ativando os domínios tirosina cinase citoplasmáticos e conduzindo à ativação de vias de sinalização que regulam a diferenciação celular, crescimento celular, diferenciação, migração e apoptose. [Chilin, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 1862]

Vias de sinalização celular mediadas pelo EGFR têm sido implicadas em vários tumores malignos humanos, promovendo crescimento do tumor, invasão de tecidos e órgãos, angiogênese e metástase. Superexpressão e/ou desregulação do EGFR são achados clínicos comuns em tumores sólidos e estão geralmente associadas a um prognóstico desfavorável. [Antonello, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6642] A ativação do EGFR também estimula a liberação do fator de crescimento do endotélio vascular (do inglês, *vascular endothelial growth factor* - VEGF), considerado o indutor primário do processo de angiogênese. [Arora, A. & Scholar E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2005**, 315, 971]

VEGF também é considerado na literatura o fator de crescimento responsável pela indução da angiogênese em tumores sólidos, promovendo ativação e migração da célula endotelial vascular; e aumentando a permeabilidade vascular em tumores. A etapa chave deste processo é mediada

por um receptor específico de VEGFR, *i.e.* receptor do fator de crescimento do endotélio vascular tipo 2 (do inglês, *vascular endothelial growth factor receptor 2* - VEGFR-2). [Garofalo, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 1189]

As tirosina cinases receptoras EGFR e VEGFR-2 são intimamente
5 relacionadas, exercendo papel relevante no crescimento tumoral e
angiogênese. A relação entre estas tirosina cinases no tratamento do câncer
também é conhecida, *i.e.* a inibição da sinalização mediada pelo VEGFR-2
contribui para os efeitos antitumorais dos inibidores de EGFR; enquanto que a
superexpressão do fator de crescimento VEGF mediada por vias
10 independentes do receptor EGFR é considerada um dos possíveis mecanismos
de indução de resistência à terapia anti-EGFR. [Tabernero, J., *Mol. Cancer
Res.*, **2007**, *5*, 203]

Deste modo, as tirosina cinases EGFR e VEGFR-2 são alvos
terapêuticos validados no tratamento do câncer e diversos inibidores já são
15 aprovados para uso clínico em tumores sólidos em que se observa
superexpressão destas proteínas cinases, a exemplo dos inibidores
apresentados na Figura 1. [Arora, A. & Scholar E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,
2005, *315*, 971] [Antonello, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6642] [McTigue,
M. *et al.*, *PNAS*, **2012**, *109*, 18281]

20 Resistência secundária após os benefícios iniciais observados com o
tratamento empregando os inibidores de EGFR disponíveis na clínica, *e.g.*
compostos **1**, **2** e **3** (Figura 1), ainda consiste em um grande desafio na terapia
do câncer, indicando a necessidade de desenvolvimento de novas alternativas
terapêuticas [Usui, T. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 285] Desta
25 maneira, a inibição dual das tirosina cinases EGFR e VEGFR-2 representa uma
abordagem promissora para o tratamento de tumores sólidos malignos, uma
vez que a inibição do VEGFR-2 é capaz de aumentar a eficácia associada à
inibição do EGFR devido a um efeito sinérgico. [Garofalo, A. *et al.*, *J. Med.
Chem.*, **2012**, *55*, 1189]

30 A literatura patentária contém diversos exemplos de compostos que
atuam na inibição das tirosinas cinases EGFR e VEGFR-2. Pode-se citar por

exemplo o documento US 2012/295965, que descreve anéis tiofênicos fusionados úteis como inibidores duais de EGFR e VEGFR.

O documento WO 2009/036066 também descreve inibidores de VEGFR, mas tais inibidores se distinguem dos descritos na presente invenção por possuírem um anel pirazólico fusionado a um anel de 6 membros.

O documento US 2012/309766 descreve derivados quinolínicos/quinaxalínicos, que possuem estrutura distinta dos compostos descritos na presente invenção. Além disso, tal documento não mostra nenhuma especificidade a EGFR ou VEGFR, sendo indicado para a inibição de proteínas cinases de forma geral.

Os documentos US 5760041, US 2010/143295 e US 2011/295004 podem ser considerados como o estado da técnica mais próximo à presente invenção por descreverem compostos quinazolínicos como inibidores de tirosina cinases, em especial EGFR. No entanto, a presente invenção difere destes compostos pela presença de um átomo de cloro ligado ao anel quinazolínico, bem como pelos diferentes substituintes empregados.

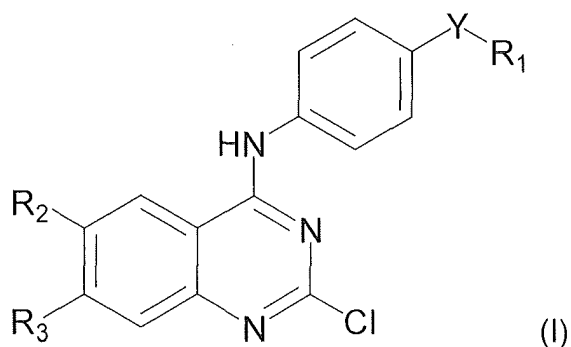
Percebe-se que há ainda espaço para o desenvolvimento de novos inibidores de tirosina cinases, em especial EGFR e VEGFR, e ainda mais para o uso de esqueletos quinazolínicos.

Pode-se ver então que os compostos da presente invenção são de fato novos, e considerando os estudos realizados, pode-se afirmar que um técnico no assunto não se sentiria motivado a modificar, sem maiores dificuldades, as estruturas já existentes do estado da técnica de forma a alcançar os compostos da presente invenção, conferindo assim atividade inventiva à mesma.

Sumário da Invenção

Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se à identificação de derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolínicos que apresentam atividade inibidora de proteína tirosina cinase EGFR e/ou VEGFR-2.

São, portanto, objetos da invenção derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolínicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

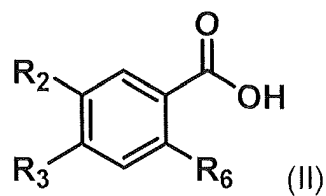
R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

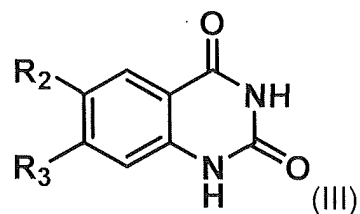
R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil; ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

É um adicional objeto da presente invenção um processo de produção dos derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos compreendendo as etapas de:

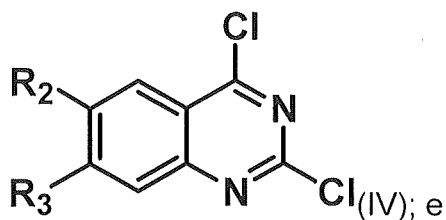
a) ciclização de um composto de fórmula geral (II):



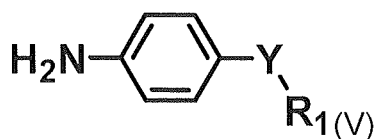
para produzir um composto de fórmula geral (III):



b) cloração do composto obtido na etapa anterior gerando um composto de fórmula geral (IV):



c) aaminação do composto obtido na etapa anterior com uma amina de fórmula geral (V):



5

onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

10

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil; e

15

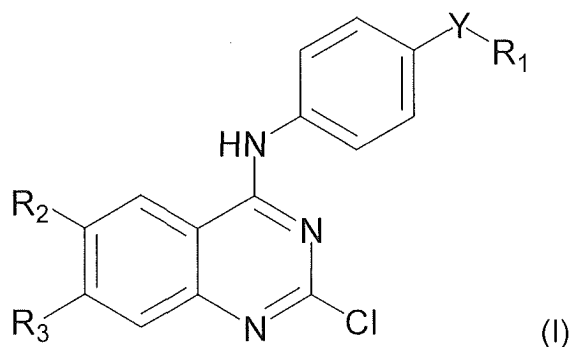
R₆ corresponde a H ou NH₂.

Em um segundo aspecto, a presente invenção proporciona alternativas para o tratamento de tumores sólidos caracterizados pela desregulação e/ou superexpressão de proteínas cinases, com destaque para as tirosinas cinases EGFR e VEGFR-2.

20

É, portanto um adicional objeto da presente invenção uma composição farmacêutica compreendendo:

a) um derivado 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



onde:

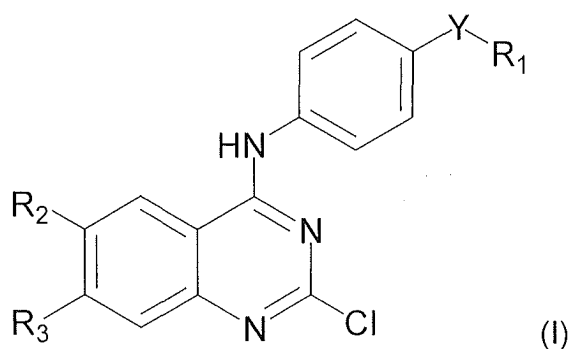
Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil; ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; e b) um veículo farmacologicamente aceitável.

É um adicional objeto da presente invenção um método de tratamento de tumores sólidos compreendendo uma etapa de administração a um paciente, de um derivado 2-cloro-4-anilino-quinazoliníco com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil,

piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil; ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Em uma realização preferencial, os derivados são escolhidos do grupo que compreende:

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida
(**8c**; LASSBio-1815)

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno sulfonamida (**8g**; LASSBio-1807);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**9c**; LASSBio-1814);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**9e**, LASSBio-1816);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno sulfonamida (**9g**; LASSBio-1808)

Descrição das Figuras

Figura 1: Inibidores das tirosina cinases receptoras EGFR e VEGFR.

Figura 2: Gênese dos novos derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos (**8**, **9** e **10**), desenhados a partir dos protótipos PD153035(**4**), Tivozanibe (**6**) e **7**.

Figura 3: (A) Superposição de **9c** (amarelo) com Gefitinibe (**2**, roxo) no sítio de reconhecimento molecular da tirosina cinase EGFR; (B) Interação do derivado **9c** (amarelo) com o EGFR; (C) Interação do derivado **9g** (magenta) com o EGFR; (D) Interação do derivado **9a** (verde) com o EGFR; (E) Interação do derivado **9e** (azul) com o EGFR; (F) Interação do derivado **9p** (rosa) com o EGFR. Os estudos de ancoramento molecular semi-rígido foram realizados no

programa GOLD 5.1 (CCDC; Número da Licença: G/414/2006).

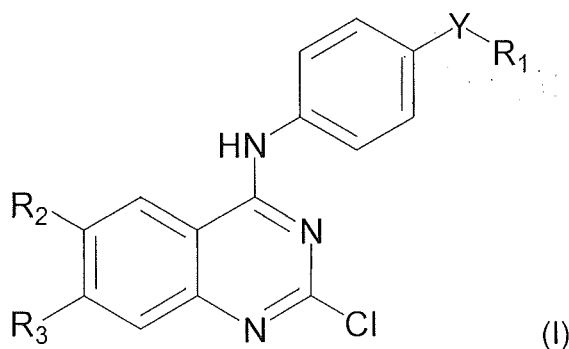
Figura 4: (A) Superposição de **9c** (amarelo) com Tivozanibe (**6**, laranja) no sítio de reconhecimento molecular da tirosina cinase VEGFR-2; (B) Interação do derivado **9c** (amarelo) com o VEGFR-2; (C) Interação do derivado **9e** (azul) com o VEGFR-2; (D) Interação do derivado **9p** (rosa) com o VEGFR-2. Os estudos de ancoramento molecular semi-rígido foram realizados no programa GOLD 5.1 (CCDC; Número da Licença: G/414/2006).

Descrição Detalhada da Invenção

Os exemplos seguintes têm o intuito apenas de ilustrar, sem limitar o escopo da presente invenção. Quaisquer variações passíveis de serem realizadas por um técnico no assunto devem ser consideradas como dentro do escopo da presente invenção.

Derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos

Os derivados da presente invenção são derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre

O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil;
ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Em uma realização preferencial, o anel heterocíclico formado por R₂ e
5 R₃ forma, em conjunto com o anel quinazolinico, a estrutura [1,3]Dioxolo[4,5-
g]quinazolina.

A título de exemplificação, neste relatório é descrita a síntese dos
compostos:

2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(metilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina (**8a**)

10 2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonyl)fenil)-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-amina (**8b**)

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**8c** –
doravante chamado de **LASSBio-1815**)

ácido 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**8d**)

15 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida
(**8e**)

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**8f**)

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno
sulfonamida (**8g** – doravante chamado de **LASSBio-1807**)

20 2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina
(**8h**)

2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(morfolinosulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina (**8i**)

2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina (**8j**)

2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina
(**8k**)

25 2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-
amina (**8l**)

2-cloro-6,7-metilenodioxo-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-
amina (**8m**)

1-(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**8n**)

30 1-(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**8o**)

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxoquinazolin-4-ilamino)benzamida (**8p**)

- ácido 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzóico (**8q**)
 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**8r**)
 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**8s**)
 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**8t**)
 5 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona
 (**8u**)
 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**8v**)
 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona
 (**8w**)
 10 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona
 (**8x**)
 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-
 il)metanona (**8y**)
 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-
 15 il)metanona (**8z**)
 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9a**)
 2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (**9b**)
 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**9c** –
 doravante chamado de **LASSBio-1814**)
 20 ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**9d**)
 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**9e** –
 doravante chamado de **LASSBio-1816**)
 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**9f**)
 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida
 25 (**9g** – doravante chamado de **LASSBio-1808**)
 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9h**)
 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9i**)
 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9j**)
 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9k**)
 30 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-
 amina (**9l**)

- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina
(**9m**)
- 1-(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**9n**)
- 1-(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**9o**)
- 5 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzamida (**9p** – doravante
chamado de **LASSBio-1819**)
- ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzóico (**9q**)
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**9r**)
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**9s**)
- 10 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**9t**)
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (**9u**)
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**9v**)
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (**9w**)
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**9x**)
- 15 (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-
il)metanona (**9y**)
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona
(**9z**)
- 2-cloro-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10a**)
- 20 2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonil)fenil)-quinazolin-4-amina (**10b**)
- 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**10c**)
- ácido 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**10d**)
- 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**10e**)
- 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**10f**)
- 25 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida (**10g**)
- 2-cloro-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10h**)
- 2-cloro-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10i**)
- 2-cloro-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10j**)
- 2-cloro-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10k**)
- 30 2-cloro-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10l**)
- 2-cloro-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10m**)

1-4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**10n**)

1-4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**10o**)

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzamida (**10p**)

ácido 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzóico (**10q**)

5 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**10r**)

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**10s**)

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**10t**)

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (**10u**)

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**10v**)

10 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (**10w**)

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**10x**)

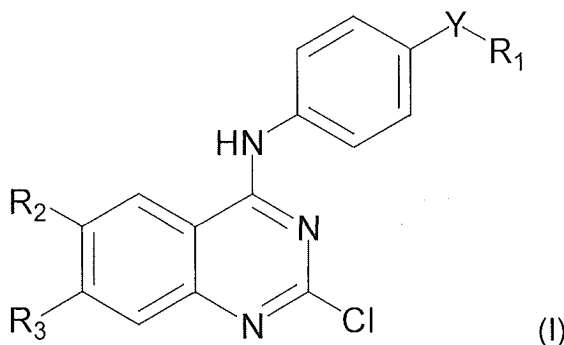
(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**10y**)

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (**10z**)

Composição Farmacêutica

15 As principais limitações e as complicações associadas à terapia medicamentosa usualmente empregada no tratamento de tumores sólidos, incluindo o desenvolvimento de resistência às terapias até então disponíveis, são contornadas/minimizadas com a composição farmacêutica da presente invenção que compreende:

20 a) um derivado 2-cloro-4-anilino-quinazolinícos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

25 R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil,

piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre
5 O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil;

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; e

b) um veículo farmacologicamente aceitável.

A composição farmacêutica aqui descrita preferencialmente compreende
10 um ativo selecionado dentre LASSBio-1807 (**8g**), LASSBio-1808 (**9g**), LASSBio-1814 (**9c**), LASSBio-1815 (**8c**), LASSBio-1816 (**9e**), LASSBio-1819 (**9p**) e seus congêneres (**8a-z**, **9a-z**, **10a-z**, **11a-z**), agentes desenhados como inibidores duais das proteínas cinases EGFR e VEGFR-2 (Figura 2).

As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são
15 normalmente preparadas seguindo métodos convencionais e podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, açúcar ou tabletes cobertos de filme, soluções líquidas ou suspensões; via retal na forma de supositórios; parenteralmente, isto é via intramuscular, ou por infusão ou injeção intravenosa
20 e/ou intratecal e/ou intraespinal.

Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter juntamente com o composto ativo, diluentes, isto é lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, isto é sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno; agentes de
25 ligação, por exemplo amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desagregantes, por exemplo um amido, ácido alginico, alginatos ou glicolato de amido de sódio; mistura efervescentes; corantes; açucarados; agentes úmidos tais como lectina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias inativas
30 farmacologicamente e não tóxicas usadas em formulações farmacêuticas. Preparações ditas farmacêuticas podem ser manufaturadas de forma

conhecida, por exemplo, por meios de mistura, granulação, prensagem em pastilha, cobertura de açúcar, ou processos de revestimento de filme.

As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como carreador, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manita e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como carreador, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, ou álcool polivinil.

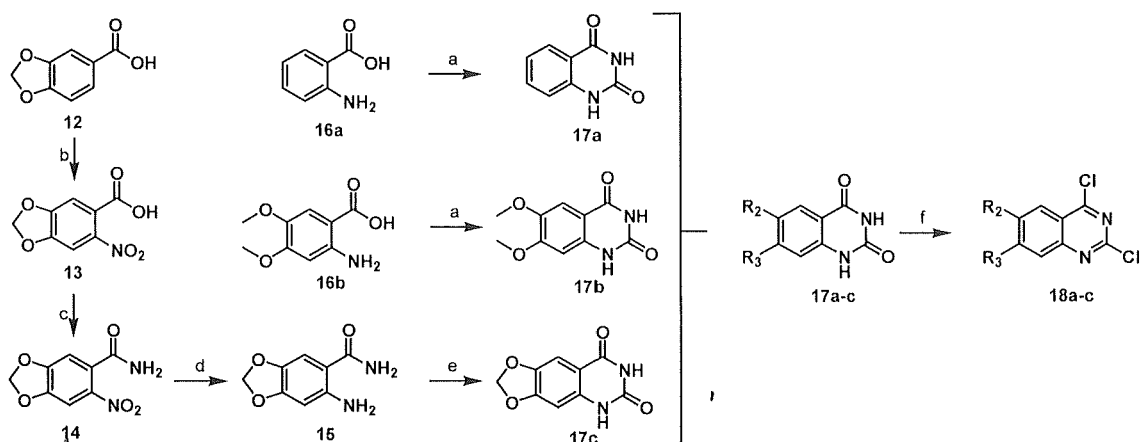
As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntas com o composto ativo, um carreador farmacologicamente aceitável, isto é água estéril, óleo de oliva, oleato de etil, glicóis, isto é glicol de propileno, e, se desejado, quantidade apropriada de hidrocloreto de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como carreador, por exemplo, água estéril ou preferencialmente eles podem estar na forma de soluções salina estéril, aquosa, isotônica ou eles podem conter como carreador propilenoglicol.

Os supositórios podem conter juntamente com o composto ativo um carreador farmacologicamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

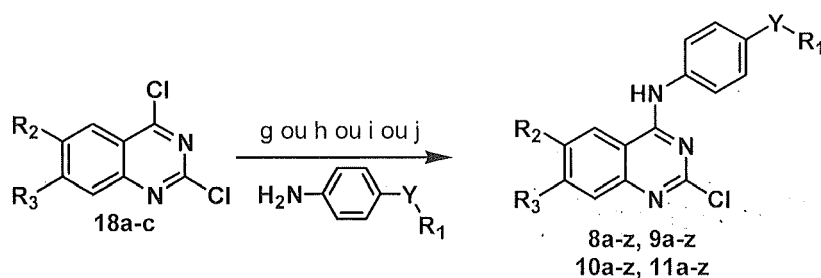
Processo de Produção dos derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolínicos

Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, obtidos em bons a excelentes rendimentos químicos, empregando-se metodologia sintética aqui descrita (Esquemas 1 e 2) e utilizando reações clássicas como:

- Interconversão de Grupos Funcionais
- Substituição Eletrofílica Aromática Regiosseletiva
- Ciclização seguida de cloração com oxidocloreto de fósforo
- Substituição Nucleofílica Aromática Regiosseletiva
- Aminoação de Buchwald-Hartwig

Esquema 1^a

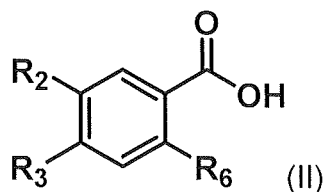
- ^aReagentes e condições: a) (1) AcOH, H₂O, 35°C, 15' (2) KOCN, H₂O, 35°C, 30' (3) NaOH (4) HCl_{aq} 37%, t.a., 85-87%; b) conc. HNO₃, cat. H₂SO₄, 0°C, 2 h, 67%; c) (1) cloreto de oxalila, CH₂Cl₂, cat. DMF, t.a., 2 h (2) NH₃ 7N em metanol, t.a., 20', 100%; d) Fe⁰, NH₄Cl, EtOH, H₂O, 78°C, 12 h, 85%; e) CDI, THF, 66°C, 12 h, 89%; f) POCl₃, 100°C, 24 h, 71-77%.

Esquema 2^a

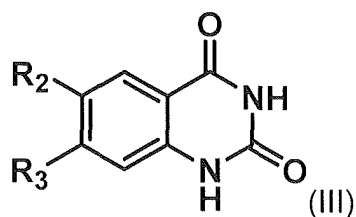
- 10 ^aReagentes e condições: g) DIPEA, dioxano, 80°C, 12 h, 60-66%; h) isopropanol, 82°C, 24 h, 67-72%; i) etanol, 78°C, 24 h, 64-73%; j) Pd(AcO)₂, XPhos, tBuONa, tBuOH, tolueno, 90°C, 1 h, 45-55%.

O processo de produção dos derivados de fórmula geral (I) compreende então as etapas de:

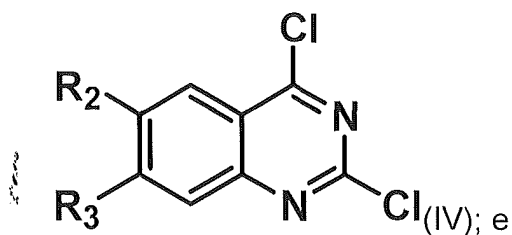
a) ciclicização de um composto de fórmula geral (II):



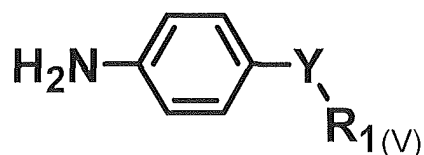
para produzir um composto de fórmula geral (III):



b) cloração do composto obtido na etapa anterior gerando um composto de fórmula geral (IV):



5 c) aaminação do composto obtido na etapa anterior com uma amina de fórmula geral (V):



onde:

10 Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil;

R₆ corresponde a H ou NH₂.

20 Mais especificamente, os compostos (8a-z; 9a-z; 10a-z) da presente invenção podem ser preparados por uma etapa chave de condensação que compreende a reação entre os intermediários 2,4-dicloro-quinazolínicos (18a-c)

e as anilinas correspondentes, através de Substituição Nucleofílica Aromática Regiosseletiva e/ou Aminoação de Buchwald-Hartwig Regiosseletiva (Esquema 2).

Ainda mais particularmente, os derivados 4-(2-cloro-6,7-
 5 metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**8c**; **LASSBio-1815**); 4-
 (2-cloro-6,7-metilenodioxi quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno
 sulfonamida (**8g**; **LASSBio-1807**); 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-
 ilamino)benzenosulfonamida (**9c**; **LASSBio-1814**); 4-(2-cloro-6,7-
 dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**9e**, **LASSBio-1816**);
 10 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno sulfonamida
 (**9g**; **LASSBio-1808**); seus isómeros e regioisômeros (**8a-z**, **9a-z**, **10a-z**), foram
 planejados a partir de modificações estruturais nos protótipos **4**, **6** e **7** (Figura
 2); e desenhados racionalmente como inibidores das tirosina cinases EGFR e
 VEGFR-2 utilizando modelagem molecular por ancoramento semi-rígido
 15 (Figuras 3 e 4).

Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada nos exemplos a seguir.

Exemplo 1 - Quinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (17a)

20 Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo, uma
 suspensão de ácido antranílico (0,82 g; 5,98 mmol) em água destilada (36 mL)
 e ácido acético glacial (0,7 mL) foi agitada e aquecida a 35°C por 15 minutos.
 Posteriormente, o cianeto de potássio (1,21 g, 14,92 mmol) foi dissolvido em
 água e lentamente adicionado no meio reacional, o qual foi mantido em
 25 agitação a 35°C por 30 minutos. Subsequentemente, o hidróxido de sódio foi
 cuidadosamente adicionado (10,68 g, 267 mmol). O meio reacional foi resfriado
 até a temperatura ambiente e o pH foi ajustado até 4 empregando ácido
 clorídrico concentrado. O sólido branco precipitado foi filtrado e lavado com
 água gelada, originando o composto desejado em 87% de rendimento, p.f. >
 30 300 °C.

Exemplo 2 - 6,7-dimetoxi-quinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (17b)

17b foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima para a síntese de **17a** em 85% de rendimento, p.f. > 300 °C.

Exemplo 3 - Ácido 6-nitrobenzo[d][1,3]dioxola-5-carboxílico (13)

Em um balão de 100 mL contendo o ácido piperonílico (2,00 g, 12,04 mmol), o ácido nítrico concentrado (15,17 g, 10 mL, 240,78 mmol) foi cuidadosamente adicionado mediante agitação magnética a 0° C. Posteriormente, 16 gotas de ácido sulfúrico concentrado foram lentamente adicionadas, resultando em uma modificação de coloração gradual de incolor a amarelo. Após 2 horas, o isolamento da reação foi realizado através da adição de gelo picado ao balão, resultando na precipitação de um sólido amarelo, que foi filtrado e lavado com água gelada. O produto foi purificado por lavagem com hexano a quente, seguida de filtração, originando um sólido amarelo em 67% de rendimento, p.f. 167°C (dec).

Exemplo 4 - 6-nitrobenzo[d][1,3]dioxola-5-carboxamida (14)

Em um balão de 250 mL, o composto **13** (1,00 g, 4,74 mmol) foi dissolvido em diclorometano (50 mL). Posteriormente, o cloreto de oxalila (0,66 g, 477 µL, 5,21 mmol) e 3 gotas de dimetilformamida foram adicionados. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Subsequentemente, a segunda etapa foi realizada *one-pot* através da adição de 2,0 mL de solução de amônia em metanol 7 N. O meio reacional foi agitado à temperatura ambiente por 20 minutos. O isolamento reacional foi realizado por adição de hexano no meio reacional e filtração do precipitado obtido, dando o produto desejado em 100% de rendimento após o fim de ambas as etapas como um sólido amarelo claro, p.f. 192 °C.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.26 (s, 2H, OCH₂O); 7.12 (s, 1H, H6); 7.58 (sl, 1H, troca D₂O, RCONH_aH_b); 7.62 (s, 1H, H3); 7.96 (sl, 1H, D₂O troca D₂O, RCONH_aH_b).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 103.6 (OCH₂O); 104.7 (C6); 107.7 (C3); 129.3 (C5); 141.3 (C4); 148.0 (C2); 151.1 (C1); 166.8 (CONH₂).

IV (ATR: cm⁻¹): 3362, 3179, 2921, 1653, 1526, 1347.

Exemplo 5 - 6-aminobenzo[d][1,3]dioxola-5-carboxamida (15)

Em um balão de 250 mL equipado com condensador de refluxo, o meio reacional contendo **14** (2,00 g, 9,52 mmol), ferro metálico (3,72 g, 66,62 mmol), cloreto de amônio (1,02 g, 19,03 mmol), 100 mL de etanol e 20 mL de água destilada, foi mantido sob agitação e aquecido a 78°C por 12 horas. O final da

5 reação foi verificado por CCD. O produto foi isolado por filtração em Celite®, seguida de lavagem com etanol. Subsequentemente, o etanol foi concentrado à pressão reduzida e gelo picado foi adicionado ao balão reacional, resultando na precipitação do produto como um sólido amarelo escuro, o qual foi filtrado e lavado com água gelada, sendo obtido em 85% de rendimento, p.f. 172-173 °C.

10 **¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 5.88 (s, 2H, OCH₂O); 6.27 (s, 1H, H3); 6.63 (sl, 2H, troca D₂O, RCONH₂); 7.13 (m, 3H, H6, ArNH₂).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 96.6 (C3); 100.6 (OCH₂O); 104.4 (C6); 107.0 (C5); 137.3 (C1); 148.2 (C4); 150.5 (C2); 170.8 (CONH₂).

IV (ATR: cm⁻¹): 3380, 3284, 3189, 2910, 1644, 1618.

15 **Exemplo 6 - 6,7-metilenodioxi-quinazolino-2,4(1H,3H)-diona (17c)**

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo, a mistura reacional contendo **15** (1,00 g, 5,55 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (1,08 g, 6,66 mmol) e 20 mL de THF anidro foi agitada e aquecida a 66°C por 12 horas em atmosfera de argônio. O produto foi isolado pela adição de gelo picado ao balão, resultando na precipitação de um sólido branco, o qual foi

20 filtrado a vácuo e lavado com água gelada, dando o produto desejado em 89% de rendimento, p.f. > 300 °C.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.11 (s, 2H, OCH₂O); 6.64 (s, 1H, H8); 7.21 (s, 1H, H5); 11.00 (sl, 1H, troca D₂O, H3); 11.16 (sl, 1H, troca D₂O, H1).

25 **¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 95.3 (C8); 102.3 (OCH₂O); 104.0 (C5); 107.6 (C4a); 138.2 (C8a); 143.6 (C6); 150.2 (C7); 153.2 (C2); 162.1 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3141, 3083, 3009, 2954, 1725, 1673, 1626, 1497, 1453.

Exemplo 7 - Metodologia geral para a síntese de 2,4-dicloroquinazolininas

30 Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo, a mistura reacional contendo as quinazolinodionas (1,00 g) e o POCl₃ (15 mL; 24,77 g;

161,53 mmol) foi agitada e aquecida à 100°C por 24 horas. O isolamento foi realizado vertendo-se lenta e cuidadosa o meio reacional sobre uma mistura de gelo e água mediante agitação vigorosa. O precipitado obtido foi filtrado a vácuo e purificado por filtração em sílica gel, usando diclorometano como

5 eluente.

Exemplo 8 - 2,4-dicloroquinazolina (18a)

18a foi obtido a partir de **17a** como um sólido branco, 75% de rendimento após purificação; p.f. 117-120 °C.

Exemplo 9 - 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (18b)

10 **18b** foi obtido a partir de **17b** como um sólido rosa, 77% de rendimento após purificação; p.f. 172 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.07 (s, 3H, OCH₃); 4.08 (s, 3H, OCH₃); 7.27 (s, 1H, H5); 7.35 (s, 1H, H8).

15 ¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.6 (OCH₃); 56.9 (OCH₃); 102.9 (C5); 106.4 (C8); 118.0 (C4a); 150.7 (C8a); 151.8 (C6); 153.8 (C2); 158.0 (C4); 160.3 (C7).

IV (ATR: cm⁻¹): 3023, 2978, 2945, 1610, 1552, 1507, 1459, 747.

CG-MS (EI): t.r. = 13.3 min; m/z 258 [M]⁺ (100%); 260 [M+2]⁺ (64%); 262 [M+4]⁺ (10%).

20 Exemplo 10 - 2,4-dicloro-6,7-metilenodioxi-quinazolina (18c)

18c foi obtido a partir de **17c** como um sólido branco, 71% de rendimento após purificação; p.f. 217-219 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.24 (s, 2H, OCH₂O); 7.24 (s, 1H, H5); 7.44 (s, 1H, H8).

25 ¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 101.2 (C5); 103.3 (OCH₂O); 104.7 (C8); 119.6 (C4a); 150.0 (C8a); 152.5 (C6); 154.1 (C2); 156.0 (C4); 160.9 (C7).

IV (ATR: cm⁻¹): 3053, 2921, 1607, 1556, 1468, 1420, 715.

30 CG-MS (EI): t.r. = 12.6 min; m/z 242 [M]⁺ (100%); 244 [M+2]⁺ (64%); 246 [M+4]⁺ (10%).

Exemplo 11 - Procedimento geral para aaminação de Buchwald-Hartwig

Uma mistura reacional contendo 0,63 mmol do cloreto de arila, 0,63 mmol da anilina, 1,89 mmol de base t-BuONa, 0,19 mmol de X-Phos e 0,03 mmol de Pd(OAc)₂ em 6 mL de *tert*-butanol e 10 mL de tolueno foi agitada e aquecida a 90 °C por 1 hora em atmosfera de argônio. Quando o fim da reação foi detectado por CCD, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída em água e submetida à extração com diclorometano. As fases orgânicas obtidas foram combinadas e lavadas com solução de cloreto de sódio saturada. Posteriormente, adicionou-se Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em uma mistura de diclorometano e hexano.

Exemplo 12 - 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno sulfonamida (9g)

Composto **9g** foi sintetizado como um sólido amarelo em 53% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 258-259°C. CLAE: 230 nm: 100%; 254 nm: 100%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.64 (s, 6H, RSO₂N(CH₃)₂); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 7.20 (s, 1H, H5); 7.81 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H3' e H5'); 7.87 (s, 1H, H8); 8.08 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H2' e H6'); 10.04 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 37.7 (RSO₂N(CH₃)₂); 56.1 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 102.1 (C5); 106.7 (C8); 107.5 (C4a); 121.5 (C3' e C5'); 128.4 (C2' e C6'); 129.0 (C1'); 143.1 (C4'); 148.6 (C8a); 149.3 (C6); 153.7 (C2); 155.3 (C7); 157.4 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3398, 2935, 2828, 1597, 1572, 1512, 1420, 1327, 1234, 1149, 838, 723.

MS: posFAB: m/z 423 [M+1]⁺; 425 [M+1+2]⁺.

Exemplo 13 - 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno sulfonamida (8g)

Composto **8g** foi sintetizado como um sólido amarelo em 45% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 245-247°C. CLAE: 230 nm: 100%; 254 nm: 100%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.63 (s, 6H, RSO₂N(CH₃)₂); 6.29 (s, 2H, OCH₂O); 7.22 (s, 1H, H5); 7.79 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H3' e H5'); 8.04 (s, 1H, H8); 8.10 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H2' e H6'); 9.96 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 37.6 (RSO₂N(CH₃)₂); 99.2 (C5); 102.9 (OCH₂O); 104.2 (C8); 109.0 (C4a); 121.2 (C3' e C5'); 128.4 (C2' e C6'); 129.1 (C1'); 143.1 (C4'); 147.8 (C8a); 150.2 (C6); 153.6 (C2); 154.0 (C7); 157.8 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3323, 2917, 2848, 1595, 1568, 1499, 1458, 1325, 1260, 1158, 837, 731.

MS: negFAB: m/z 405 [M-1]⁻; 407 [M-1+2]⁻.

Exemplo 14 - 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-

dimetilbenzenosulfonamida (10g)

Composto **10g** foi sintetizado como um sólido amarelo em 55% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 245-246°C. CLAE: 230 nm: 100%; 254 nm: 97,3%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.64 (s, 6H, RSO₂N(CH₃)₂); 7.75 (m, 4H, H5, H6, H3' e H5'); 7.93 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H7); 8.15 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H2' e H6'); 8.62 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H8); 10.42 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 37.6 (RSO₂N(CH₃)₂); 113.8 (C4a); 121.8 (C3' e C5'); 123.5 (C8); 126.8 (C6); 127.0 (C5); 128.3 (C2' e C6'); 129.6 (C1'); 134.3 (C7); 142.6 (C4'); 151.0 (C8a); 155.6 (C2); 159.1 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3357, 2972, 2835, 1597, 1564, 1494, 1408, 1327, 1279, 1157, 838, 727.

MS: posFAB: m/z 363 [M+1]⁺; 365 [M+1+2]⁺.

Exemplo 15 - 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (9a)

Composto **9a** foi sintetizado como um sólido bege em 50% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 184-186°C. CLAE: 230 nm: 96,4%; 254 nm: 97,2%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.23 (s, 3H, RSO₂CH₃); 3.94 (s, 3H, OCH₃); 3.97 (s, 3H, OCH₃); 7.22 (s, 1H, H5); 7.89 (s, 1H, H8); 7.97 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H3' e H5'); 8.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H2' e H6'); 10.11 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.8 (RSO₂CH₃); 56.1 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 102.2 (C5); 106.7 (C8); 107.5 (C4a); 121.8 (C3' e C5'); 127.8 (C2' e C6'); 135.2 (C1'); 143.4 (C4'); 148.6 (C8a); 149.3 (C6); 153.7 (C2); 155.3 (C7); 157.5 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3369, 2916, 2835, 1597, 1572, 1505, 1423, 1338, 1283, 1134, 834, 738.

MS: posFAB: m/z 394 [M+1]⁺; 396 [M+1+2]⁺.

Exemplo 16 - 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8a)

Composto **8a** foi sintetizado como um sólido amarelo em 52% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. > 300°C. CLAE: 230 nm: 95,7%; 254 nm: 97,8%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.21 (s, 3H, RSO₂CH₃); 6.27 (s, 2H, OCH₂O); 7.17 (s, 1H, H5); 7.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H3' e H5'); 8.03 (m, 3H, H8, H2' e H6'); 10.04 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 43.8 (RSO₂CH₃); 99.5 (C5); 102.8 (OCH₂O); 104.0 (C8); 109.5 (C4a); 121.6 (C3' e C5'); 127.7 (C2' e C6'); 134.5 (C1'); 144.6 (C4'); 147.5 (C8a); 150.0 (C6); 153.4 (C2); 154.3 (C7); 158.0 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3361, 2935, 2905, 1590, 1557, 1509, 1449, 1286, 1234, 1138, 871, 764.

MS: negFAB: m/z 376 [M-1]⁻; 378 [M-1+2]⁻.

MS: posFAB: m/z 378 [M+1]⁺; 380 [M+1+2]⁺.

Exemplo 17 - 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8h)

Composto **8h** foi sintetizado como um sólido amarelo em 55% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 160-162°C. CLAE: 230 nm: 98,3%; 254 nm: 100%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 1.37 (m, 2H, RSO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 1.56 (m, 4H, RSO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 2.91 (t, 4H, J = 4.5 Hz, RSO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 6.29 (s, 2H, OCH₂O); 7.21 (s, 1H, H5); 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H3' e H5'); 8.03 (s, 1H, H8); 8.09 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H2'e H6'); 9.95 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 22.8 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 24.7 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 46.5 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 99.2 (C5); 102.9 (OCH₂O); 104.1 (C8); 109.0 (C4a); 121.1 (C3' e C5'); 128.2 (C2' e C6'); 129.8 (C1'); 143.0 (C4'); 147.7 (C8a); 150.1 (C6); 153.6 (C2); 154.0 (C7); 157.8 (C4).

IV (cm⁻¹): 3336, 2913, 2854, 1599, 1567, 1494, 1451, 1328, 1236, 1145, 838, 725.

MS: negFAB: m/z 445 [M-1]⁻; 447 [M-1+2]⁻.

Exemplo 18 - 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8i)

Composto **8i** foi sintetizado como um sólido amarelo em 45% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 262-264°C. CLAE: 230 nm: 100%; 254 nm: 96,3%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 2.89 (t, 4H, J = 4.3 Hz, (RSO₂N(CH₂CH₂)₂O)); 3.65 (t, 4H, J = 4.3 Hz, RSO₂N(CH₂CH₂)₂O); 6.29 (s, 2H, OCH₂O); 7.21 (s, 1H, H5); 7.77 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H3' e H5'); 8.03 (s, 1H, H8); 8.13 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H2' e H6'); 9.98 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 45.9 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂O); 65.3 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂O); 99.2 (C5); 102.9 (OCH₂O); 104.1 (C8); 109.0 (C4a); 121.2 (C3' e C5'); 128.4 (C2' e C6'); 128.6 (C1'); 143.4 (C4'); 147.8 (C8a); 150.2 (C6); 153.6 (C2); 154.0 (C7); 157.8 (C4).

IV (cm⁻¹): 3586, 2926, 2861, 1592, 1568, 1488, 1450, 1327, 1239, 1150, 836, 736.

MS: negFAB: m/z 447 [M-1]⁻; 449 [M-1+2]⁻.

Exemplo 19 - 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8j)

Composto **8j** foi sintetizado como um sólido branco em 54% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 266-268°C. CLAE: 230 nm: 100%; 254 nm: 100%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 2.68 (t, 4H, J = 3.8 Hz, RSO₂N(CH₂CH₂)₂S); 3.23 (t, 4H, J = 3.8 Hz, RSO₂N(CH₂CH₂)₂S); 6.29 (s, 2H, OCH₂O); 7.22 (s, 1H, H5); 7.78 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H3' e H5'); 8.04 (s, 1H, H8); 8.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H2' e H6'); 9.99 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 26.4 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂S); 47.8 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂S); 99.2 (C5); 102.9 (OCH₂O); 104.2 (C8); 109.0 (C4a); 121.3 (C3' e C5'); 128.1 (C2' e C6'); 130.1 (C1'); 143.3 (C4'); 147.8 (C8a); 150.2 (C6); 153.6 (C2); 154.0 (C7); 157.8 (C4).

IV (cm⁻¹): 3387, 2903, 2848, 1596, 1563, 1497, 1453, 1328, 1259, 1148, 829, 719.

MS: negFAB: m/z 463 [M-1]⁻; 465 [M-1+2]⁻.

Exemplo 20 - 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8l)

Composto **8l** foi sintetizado como um sólido amarelo em 53% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 160°C. CLAE: 230 nm: 97,8%; 254 nm: 98,7%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 2.14 (s, 3H, RNCH₃); 2.37 (t, 4H, J = 4.4 Hz, RSO₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃); 2.91 (t, 4H, J = 4.4 Hz, RSO₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃); 6.28 (s, 2H, OCH₂O); 7.20 (s, 1H, H5); 7.76 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H3' e H5'); 8.01 (s, 1H, H8); 8.10 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H2' e H6'); 9.96 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 45.2 (RNCH₃); 45.7 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃); 53.5 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃); 99.2 (C5); 102.9 (OCH₂O); 104.1 (C8); 109.0 (C4a); 121.2 (C3' e C5'); 128.4 (C2' e C6'); 129.0 (C1'); 143.2 (C4'); 147.7 (C8a); 150.1 (C6); 153.6 (C2); 154.0 (C7); 157.8 (C4).

IV (cm⁻¹): 3562, 2855, 2810, 1589, 1566, 1487, 1445, 1324, 1245, 1154, 852, 731.

MS: negFAB: m/z 460 [M-1]⁻; 462 [M-1+2]⁻.

MS: posFAB: m/z 462 [M+1]⁺; 464 [M+1+2]⁺.

5 **Exemplo 21 - 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8m)**

Composto **8m** foi sintetizado como um sólido bege em 47% de rendimento após precipitação a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, p.f. 180-182°C. CLAE: 230 nm: 95,9%; 254 nm: 100%.

10 **¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm):** 3.04 (sl, 4H, RSO₂N(CH₂CH₂)₂NPh); 3.21 (sl, 4H, RSO₂N(CH₂CH₂)₂NPh); 6.27 (s, 2H, OCH₂O); 6.79 (t, 1H, J = 7.0 Hz, H4''); 6.90 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H2'' e H6''); 7.19 (m, 3H, H5, H3'' e H5''); 7.80 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H3' e H5'); 8.01 (s, 1H, H8); 8.12 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H2' e H6'); 9.96 (s, 1H, NH).

15 **¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm):** 45.8 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂NPh); 48.0 (RSO₂N(CH₂CH₂)₂NPh); 99.2 (C5); 102.9 (OCH₂O); 104.1 (C8); 109.0 (C4a); 116.1 (C3'' e C5''); 119.6 (C4''); 121.2 (C3' e C5'); 128.5 (C2' e C6'); 128.8 (C2'' e C6''); 128.9 (C1'); 143.4 (C4'); 147.8 (C8a); 150.2 (C6); 150.4 (C1''); 153.6 (C2); 154.0 (C7); 157.8 (C4).

20 **IV (cm⁻¹):** 3258, 2914, 2848, 1596, 1563, 1494, 1450, 1325, 1234, 1153, 850, 740.

MS: negFAB: m/z 522 [M-1]⁻; 524 [M-1+2]⁻.

Exemplo 22 - Procedimento geral para S_NAr

25 Uma mistura reacional contendo 0,80 mmol do cloreto de arila e 0,80 mmol da anilina em 20 mL de etanol ou isopropanol foi agitada e aquecida a refluxo por 24 horas. O precipitado resultante foi filtrado a quente e purificado conforme descrito abaixo.

Exemplo 23 - Cloridrato de 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (9c)

Composto **9c** foi sintetizado como um sólido branco em 68% de rendimento após recristalização em metanol, p.f. > 300 °C. CLAE: 230 nm: 95,8%; 254 nm: 96,8%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.80 (sl, 1H, troca D₂O, H do cloridrato); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 3.97 (s, 3H, OCH₃); 7.19 (s, 1H, H5); 7.32 (sl, 2H, troca D₂O, RSO₂NH₂); 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H3' e H5'); 7.95 (m, 3H, H8, H2' e H6'); 10.13 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 56.0 (OCH₃); 56.4 (OCH₃); 102.3 (C5); 106.6 (C8); 107.4 (C4a); 122.0 (C3' e C5'); 126.3 (C2' e C6'); 139.0 (C1'); 141.7 (C4'); 148.4 (C8a); 149.2 (C6); 153.9 (C2); 155.2 (C7); 157.7 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3391, 3331, 2979, 2939, 1594, 1568, 1509, 1449, 1323, 1234, 1149, 834, 701.

MS: posFAB: m/z 395 [M+1]⁺; 397 [M+1+2]⁺.

Exemplo 24 - Cloridrato de 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino) benzenosulfonamida (8c)

Composto **8c** foi sintetizado como um sólido branco em 67% de rendimento após recristalização em metanol, p.f. > 300 °C. CLAE: 230 nm: 96,6%; 254 nm: 98,1%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.43 (sl, 1H, troca D₂O, H do cloridrato); 6.27 (s, 2H, OCH₂O); 7.18 (s, 1H, H5); 7.31 (sl, 2H, troca D₂O, RSO₂NH₂); 7.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H3' e H5'); 7.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H2' e H6'); 7.99 (s, 1H, H8); 9.93 (s, 1H, NH).

¹³C RMN e DEPT 135 (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 99.2 (C5); 102.8 (OCH₂O); 104.1 (C8); 108.8 (C4a); 121.7 (C3' e C5'); 126.3 (C2' e C6'); 138.9 (C1'); 141.7 (C4'); 147.6 (C8a); 150.0 (C6); 153.5 (C2); 154.2 (C7); 158.0 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3369, 3343, 2998, 1601, 1571, 1523, 1446, 1327, 1231, 1145, 838, 620.

MS: posFAB: m/z 379 [M+1]⁺; 381 [M+1+2]⁺.

Exemplo 25 - Cloridrato de 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzeno sulfonamida (9e)

Composto **9e** foi sintetizado como um sólido branco em 68% de rendimento após recristalização em metanol, p.f. > 300 °C. CLAE: 230 nm: 100%; 254 nm: 100%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.06 (d, 3H, J = 5.2 Hz, RSO₂NHCH₃); 3.73 (sl, 1H, troca D₂O, H do cloridrato); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 3.97 (s, 3H, OCH₃); 7.20 (s, 1H, H5); 7.38 (q, 1H, troca D₂O, J = 5.2 Hz, RSO₂NHCH₃); 7.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H3' e H5'); 7.90 (s, 1H, H8); 8.00 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H2' e H6'); 10.08 (s, 1H, ArNHAr).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 28.7' (RSO₂NHCH₃); 56.0 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 102.3 (C5); 106.6 (C8); 107.5 (C4a); 121.8 (C3' e C5'); 127.4 (C2' e C6'); 133.8 (C1'); 142.3 (C4'); 148.5 (C8a); 149.2 (C6); 153.8 (C2); 155.3 (C7); 157.5 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3398, 3008, 2974, 2932, 1599, 1565, 1508, 1463, 1315, 1285, 1145, 842, 694.

MS: posFAB: m/z 409 [M+1]⁺; 411 [M+1+2]⁺.

Exemplo 26 - Cloridrato do ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (9d)

Composto **9d** foi sintetizado como um sólido bege em 66% de rendimento após recristalização em uma mistura de DMSO e metanol, p.f. > 300 °C. CLAE: 230 nm: 97,9%; 254 nm: 97,3%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.33 (sl, 2H, H do cloridrato e RSO₃H); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 7.18 (s, 1H, H5); 7.65 (m, 4H, H2', H3', H5' e H6'); 7.90 (s, 1H, H8); 9.92 (s, 1H, NH).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.26 (s, 3H, OCH₃); 3.43 (s, 3H, OCH₃); 5.89 (s, 1H, H5); 6.35 (s, 1H, H8); 7.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H3' e H5'); 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H2' e H6').

¹³C RMN (100 MHz, D₂O) δ (ppm): 55.6 (OCH₃); 55.9 (OCH₃); 99.7 (C5); 104.6 (C8); 105.9 (C4a); 121.3 (C3' e C5'); 126.2 (C2' e C6'); 138.0 (C1'); 140.3 (C4'); 146.1 (C8a); 148.2 (C6); 153.3 (C2); 154.0 (C7); 155.9 (C4).

IV (ATR: cm⁻¹): 3065, 2978, 2946, 1635, 1552, 1520, 1468, 1346, 1251, 1147, 830, 700.

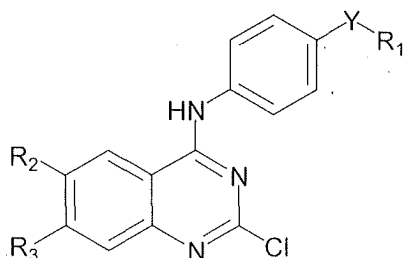
MS: *negFAB*: m/z 394 [M-1]⁻; 396 [M-1+2]⁻.

Exemplo 27 – Avaliação Bioquímica

Os derivados 2-cloro-4-amino-quinazolinicos planejados como inibidores duais das tirosina cinases EGFR e VEGFR-2 como candidatos a fármacos antitumorais foram avaliados quanto à sua capacidade de inibição da atividade enzimática das proteínas cinases em questão, *i.e.*, quanto à sua habilidade em inibir a fosforilação do substrato enzimático pela enzima previamente ativada.

Os análogos 2-cloro-4-amino-quinazolinicos sintetizados e caracterizados espectroscopicamente apresentaram capacidade inibitória sobre ambas as tirosinas cinases receptoras EGFR e VEGFR-2, a exemplo dos derivados **8c**, **8g**, **9c**, **9e**, **9g** e **9p**, conforme ilustrado na Tabela 1. Uma correlação direta foi observada entre as potências inibitórias frente as duas tirosina cinases avaliadas.

Tabela 1: Atividade inibitória do protótipo **7** e dos derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos frente às tirosina cinases receptoras EGFR e VEGFR-2



Composto	R ₂ , R ₃	Y	R ₁	EGFRwt ^{a,b} Cl ₅₀ (μM)	VEGFR- 2 ^{a,b} Cl ₅₀ (μM)
7^c	OCH ₃ , OCH ₃	SO ₂		9.70	7.79
9g	OCH ₃ , OCH ₃	SO ₂	N(CH ₃) ₂	67.2	43.3
8g	OCH ₂ O	SO ₂	N(CH ₃) ₂	18.3	23.4
9c	OCH ₃ ,	SO ₂	NH ₂	2.37	1.02

	OCH ₃				
8c	OCH ₂ O	SO ₂	NH ₂	34.6	26.9
9e	OCH ₃ , OCH ₃	SO ₂	NHCH ₃	1.63	0.85
9p	OCH ₃ , OCH ₃	C=O	NH ₂	0.90	1.17

^aUm ensaio radiométrico de atividade proteína cinase (³³PanQinase[®]) foi empregado na medida do efeito inibitório dos compostos frente às tirosina cinases EGFRwt e VEGFR-2.^bOs valores de IC₅₀ foram calculados usando Quattro Workflow V3.1.0 (Quattro Research GmbH, Munich, Germany; www.quattroresearch.com) e são dados em μM. ^cComposto previamente descrito por Abouzid & Shouman, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16, 7543-7551.

Destacaram-se os novos análogos 2-cloro-4-amino-quinazolinícos 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**9c**; LASSBio-1814; EGFR, IC₅₀ = 2,37 μM; VEGFR-2, IC₅₀ = 1,02 μM); 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**9e**, LASSBio-1816; EGFR, IC₅₀ = 1,63 μM; VEGFR-2, IC₅₀ = 0,85 μM); e 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-benzamida (**9p**; LASSBio-1819; EGFR, IC₅₀ = 0,9 μM; VEGFR-2, IC₅₀ = 1,17 μM), com potência superior ao protótipo da literatura, *i.e.* composto **7** (EGFR, IC₅₀ = 9,70 μM; VEGFR-2, IC₅₀ = 7,79 μM).

Exemplo 28 - Metodologia utilizada para os bioensaios

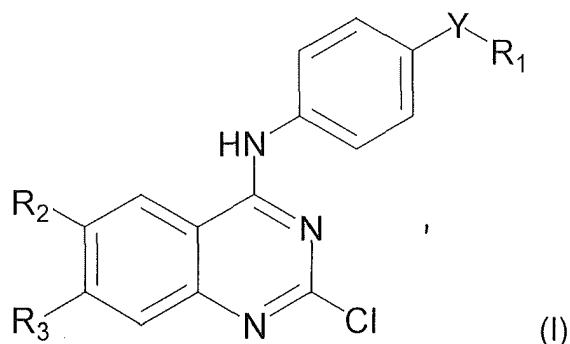
Ensaio bioquímico da atividade tirosina cinase de EGFR e VEGFR-2

Um ensaio radiométrico de atividade tirosina cinase (³³PanQinase[®]) foi empregado para medir a capacidade de inibição da atividade enzimática das proteínas cinases em questão pelo derivados sintetizados, *i.e.*, sua habilidade em inibir a fosforilação do substrato enzimático pela enzima previamente ativada. Todos os ensaios foram realizados em uma placa de 96 poços (Perkin Elmer, Boston, MA, USA) em um volume reacional de 50 μL. O ensaio para todas as enzimas continha 70 mM HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 3 μM de ortovanato de sódio, 1,2 mM DTT, 1 μM ATP/[γ-³³P]-ATP (aprox. 5 x 10⁰⁵ cpm/poço). As quantidades de enzima e substrato por poço empregadas foram: EGF-Rwt/poly(Glu,Tyr)_{4:1}: 10 ng/125 ng e VEGFR-2/poly(Glu,Tyr)_{4:1}: 25 ng/125 ng. As misturas reacionais foram incubadas a

30° C por 60 minutos. As reações foram interrompidas pela adição de 50 µl 2 % (v/v) H₃PO₄, as placas foram aspiradas e lavadas duas vezes com 200 µl 0.9 % (p/v) NaCl. A incorporação de ³³Pi no substrato enzimático foi determinada no contador de cintilação (Microbeta, PerkinElmer, Boston, MA, USA). A atividade
5 cinase residual para cada composto e os valores de CI₅₀ foram calculados utilizando Quattro Workflow V3.1.0 (Quattro Research GmbH, Munich, Germany; www.quattroresearch.com).

Reivindicações

1. Compostos 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos caracterizados por serem inibidores de proteínas tirosina cinases e possuírem fórmula geral (I):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

10 R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil;

15 ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas tirosinas cinases serem EGFR e/ou VEGFR-2.

3. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por serem escolhidos do grupo que compreende:

20 2-cloro-6,7-metilenodioxi-N-(4-(metilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina (**8a**);

2-cloro-N-(4-(etilsulfonyl)fenil)-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-amina (**8b**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**8c** – doravante chamado de **LASSBio-1815**);

ácido 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**8d**);

25 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-N-metilbenzenosulfonamida

(8e);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (8f);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno sulfonamida (8g – doravante chamado de **LASSBio-1807**);

5 2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8h);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8i);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8j);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina

10 (8k);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8l);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (8m);

15 1-(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (8n);

1-(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (8o);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzamida (8p);

ácido 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzóico (8q);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (8r);

20 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (8s);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (8t);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (8u);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

25 (8v);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (8w);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (8x);

30 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (8y);

- (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (**8z**);
- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9a**);
- 2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (**9b**);
- 5 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**9c** –
doravante chamado de **LASSBio-1814**);
- ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**9d**);
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**9e** –
doravante chamado de **LASSBio-1816**);
- 10 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**9f**);
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida
(**9g** – doravante chamado de **LASSBio-1808**);
- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9h**);
- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9i**);
- 15 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9j**);
- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9k**);
- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-
amina (**9l**);
- 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina
20 (**9m**);
- 1-(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**9n**);
- 1-(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**9o**);
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzamida (**9p** – doravante
chamado de **LASSBio-1819**);
- 25 ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzóico (**9q**);
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**9r**);
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**9s**);
- 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**9t**);
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (**9u**);
- 30 (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**9v**);
- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (**9w**);

(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**9x**);

(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**9y**);

(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona
5 (**9z**);

2-cloro-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10a**);

2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonil)fenil)-quinazolin-4-amina (**10b**);

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**10c**);

ácido 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzenosulfónico (**10d**);

10 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**10e**);

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**10f**);

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida (**10g**);

2-cloro-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10h**);

2-cloro-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10i**);

15 2-cloro-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10j**);

2-cloro-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10k**);

2-cloro-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10l**);

2-cloro-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10m**);

1-(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**10n**);

20 1-(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**10o**);

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzamida (**10p**);

ácido 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzónico (**10q**);

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**10r**);

4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**10s**);

25 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**10t**);

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (**10u**);

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**10v**);

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (**10w**);

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**10x**);

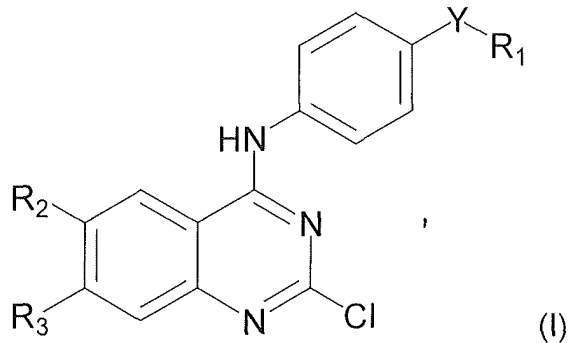
30 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**10y**);

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (**10z**);

e combinações dos mesmos.

4. Composição farmacêutica caracterizada por compreender:

a) compostos 2-cloro-4-anilino-quinazolinicos inibidores de proteínas tirosina cinases e possuírem fórmula geral (I):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aril-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil;

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e

b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelas tirosinas cinases serem EGFR e/ou VEGFR-2.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelos compostos serem escolhidos do grupo que compreende:

2-cloro-6,7-metilenodioxil-N-(4-(metilsulfonyl)fenil)quinazolin-4-amina (**8a**);

2-cloro-N-(4-(etilsulfonyl)fenil)-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-amina (**8b**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**8c** – doravante chamado de **LASSBio-1815**);

ácido 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**8d**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida
(**8e**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**8f**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzeno

5 sulfonamida (**8g** – doravante chamado de **LASSBio-1807**);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina
(**8h**);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**8i**);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**8j**);

10 2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina
(**8k**);

2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-
amina (**8l**);

15 2-cloro-6,7-metilenodioxi-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-
amina (**8m**);

1-(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**8n**);

1-(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**8o**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzamida (**8p**);

ácido 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)benzóico (**8q**);

20 4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**8r**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**8s**);

4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**8t**);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona
(**8u**);

25 (4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona
(**8v**);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona
(**8w**);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona
30 (**8x**);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-

il)metanona (**8y**);

(4-(2-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-

il)metanona (**8z**);

2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9a**);

5 2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (**9b**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**9c** –

doravante chamado de **LASSBio-1814**);

ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**9d**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**9e** –

10 doravante chamado de **LASSBio-1816**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**9f**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida

(**9g** – doravante chamado de **LASSBio-1808**);

2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9h**);

15 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9i**);

2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9j**);

2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**9k**);

2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-
amina (**9l**);

20 2-cloro-6,7-dimetoxi-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina
(**9m**);

1-(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**9n**);

1-(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**9o**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzamida (**9p** – doravante

25 chamado de **LASSBio-1819**);

ácido 4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)benzóico (**9q**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**9r**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**9s**);

4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**9t**);

30 (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (**9u**);

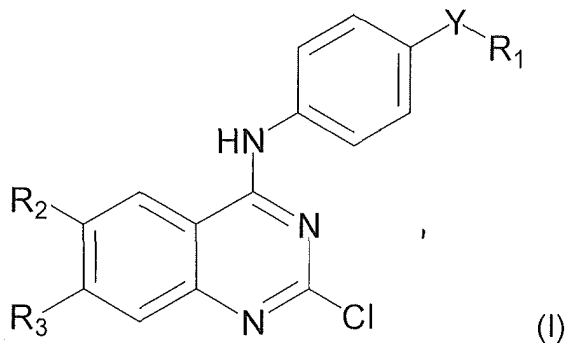
(4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**9v**);

- (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (**9w**);
 (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**9x**);
 (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**9y**);
- 5 (4-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (**9z**);
 2-cloro-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10a**);
 2-cloro-*N*-(4-(etilsulfonil)fenil)-quinazolin-4-amina (**10b**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzenosulfonamida (**10c**);
 10 ácido 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzenosulfônico (**10d**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzenosulfonamida (**10e**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzenosulfonamida (**10f**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida (**10g**);
 2-cloro-*N*-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10h**);
- 15 2-cloro-*N*-(4-(morfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10i**);
 2-cloro-*N*-(4-(tiomorfolinosulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10j**);
 2-cloro-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10k**);
 2-cloro-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10l**);
 2-cloro-*N*-(4-(4-fenilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)quinazolin-4-amina (**10m**);
- 20 1-(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)etanona (**10n**);
 1-(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)propan-1-ona (**10o**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzamida (**10p**);
 ácido 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)benzóico (**10q**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida (**10r**);
- 25 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N*-etilbenzamida (**10s**);
 4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida (**10t**);
 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona (**10u**);
 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (**10v**);
 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(tiomorfolino)metanona (**10w**);
- 30 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**10x**);
 (4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**10y**);

(4-(2-cloro-quinazolin-4-ilamino)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (**10z**);
e combinações dos mesmos.

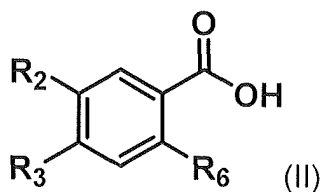
7. Processo de produção de compostos de acordo com a fórmula geral

(I):

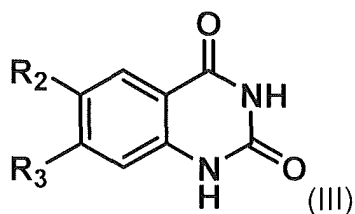


caracterizado por compreender as etapas de:

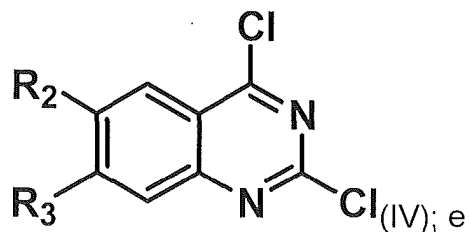
a) ciclização de um composto de fórmula geral (II):



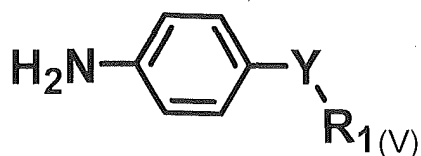
10 para produzir um composto de fórmula geral (III):



b) cloração do composto obtido na etapa anterior gerando um composto de fórmula geral (IV):



15 c) aaminação do composto obtido na etapa anterior com uma amina de fórmula geral (V):



onde:

Y corresponde a SO₂ ou CO;

5 R₁ corresponde a C₁-C₅ alquil, OH, NR₄R₅, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, 4-(C₁-C₅ alquil)-piperazinil, 4-aryl-piperazinil;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₅ alquil, C₁-C₅ alquil éter, aril, aril éter ou R₂ e R₃ formam juntos um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 2 átomos selecionados independentemente dentre

10 O, N, S;

R₄ e R₅ correspondem, independentemente, a H, C₁-C₃ alquil; e

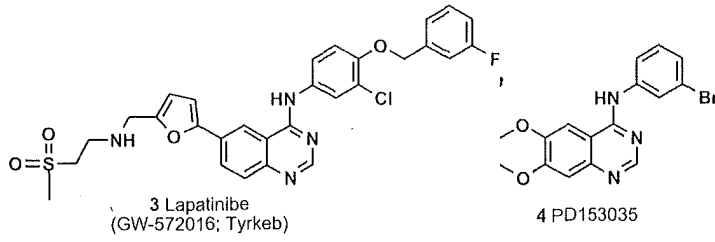
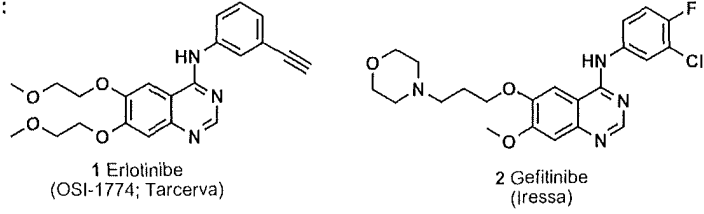
R₆ corresponde a H ou NH₂.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por compreender adicionalmente etapas de interconversão de grupos funcionais e/ou substituição eletrofílica aromática regioseletiva.

15

FIGURAS

EGFR:



VEGFR-2:

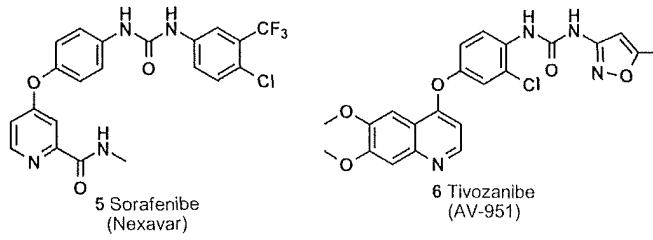


Figura 1

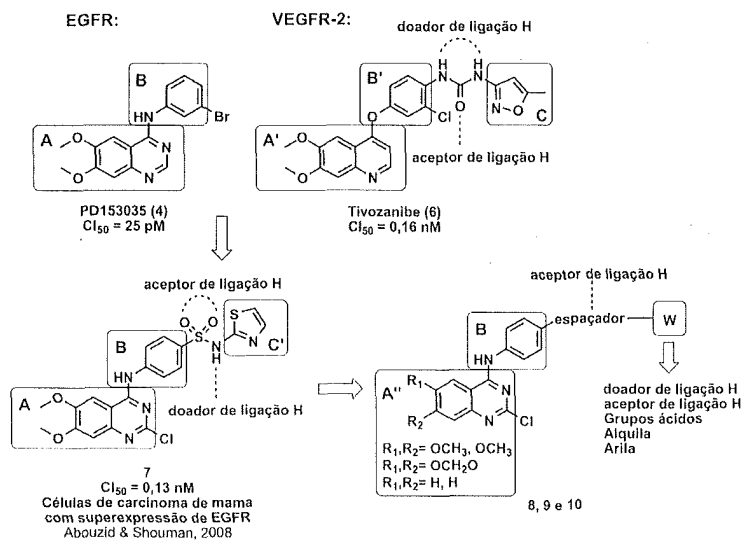


Figura 2

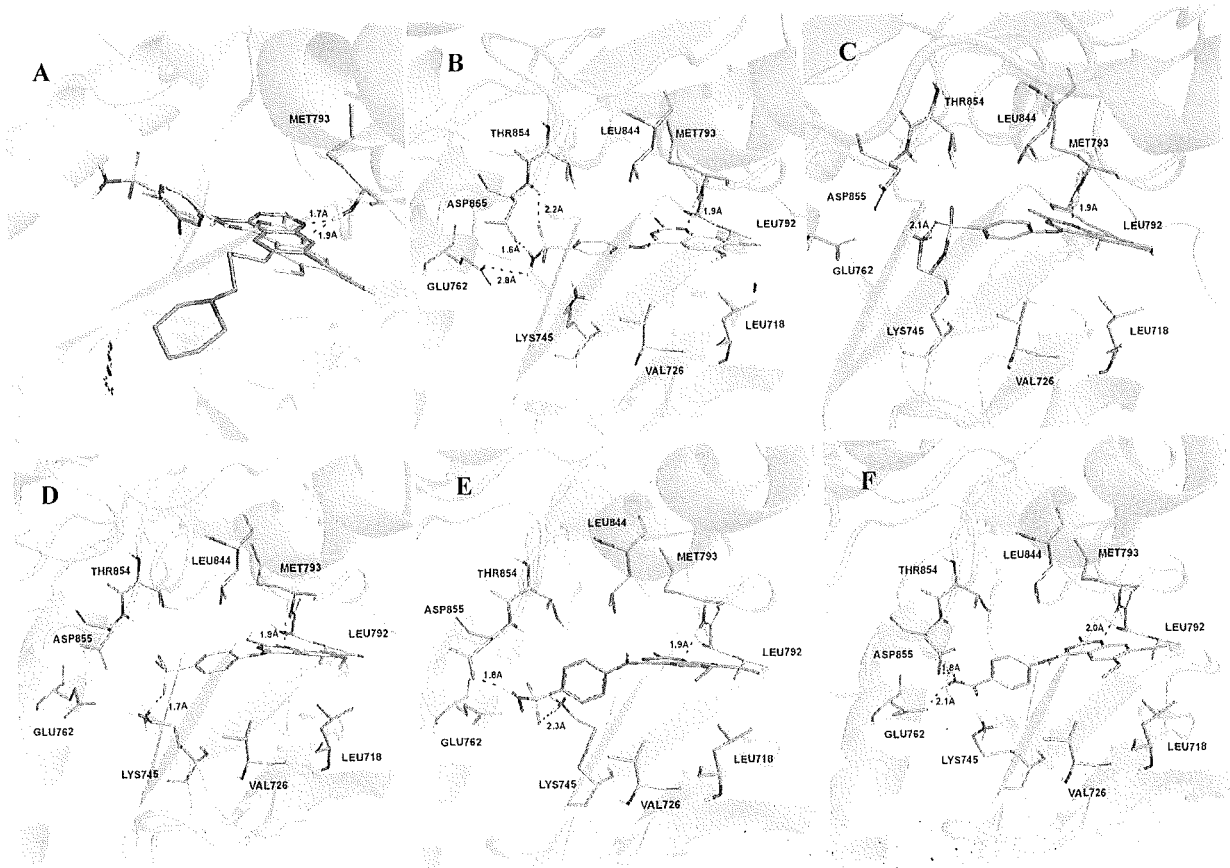


Figura 3

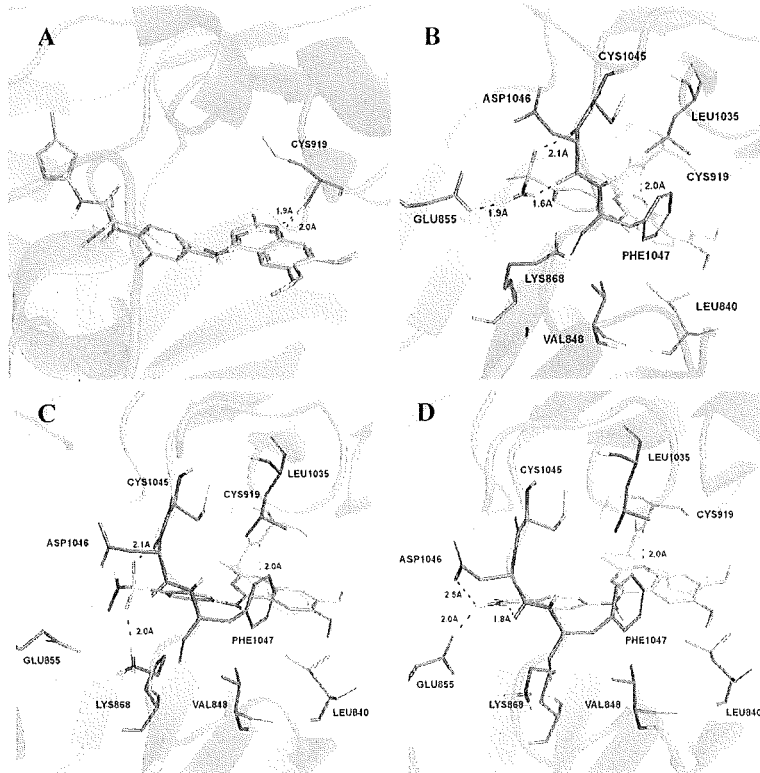


Figura 4

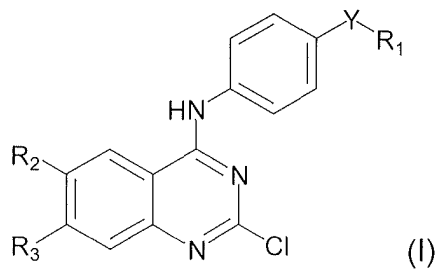
Resumo

**COMPOSTOS 2-CLORO-4-ANILINO-QUINAZOLINICOS INIBIDORES DE
PROTEÍNAS TIROSINA CINASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E
MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE TIROSINA CINASES**

5

A presente invenção é relacionada a derivados 2-cloro-4-anilino-quinazolínicos que apresentam atividade inibidora de proteína tirosina cinase EGFR e/ou VEGFR-2, a composições farmacêuticas antitumorais compreendendo tais compostos, e processos para a produção dos mesmos. A presente invenção ainda proporciona um método tratamento de tumores sólidos devido à propriedade de inibição das tirosina cinases.

10



15