

(22) Data de pedido: **2007.01.22**

(30) Prioridade(s): **2006.01.20 US 760789 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.10.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.08.18**  
**218/2010**

(73) Titular(es):

**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL** **CH**

(72) Inventor(es):

**MATTHEW BURGER** **US**  
**ZHI-JIE NI** **US**  
**SABINA PECCHI** **US**  
**GORDANA ATALLAH** **US**  
**SARAH BARTULIS** **US**

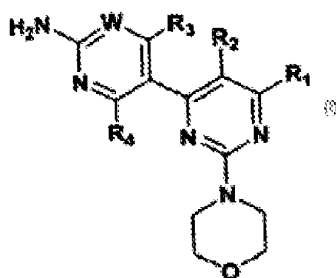
(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE PI-3-QUINASE**

(57) Resumo:

COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) INIBIDORES DE FOSFATIDILINOSITOL (PI)-3-QUINASE E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, E SEUS PRÓ-FÁRMACOS; COMPOSIÇÕES DOS NOVOS COMPOSTOS, QUER SOZINHOS QUER EM COMBINAÇÃO COM PELO MENOS UM AGENTE TERAPÊUTICO ADICIONAL, COM UM SUPORTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL; E UTILIZAÇÕES DOS NOVOS COMPOSTOS, QUER SOZINHOS QUER EM COMBINAÇÃO COM PELO MENOS UM AGENTE TERAPÊUTICO ADICIONAL, NA PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA SÉRIE DE DOENÇAS PROLIFERATIVAS CARACTERIZADAS PELA ACTIVIDADE ANORMAL DE FACTORES DE CRESCIMENTO, PROTEÍNASERINA/ TREONINA-QUINASES E FOSFOLÍPIDO-QUINASES.

**RESUMO****"DERIVADOS DE PIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE PI-3-QUINASE"**

Compostos de fórmula (I) inibidores de fosfatidilinositol (PI)-3-quinase e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e seus pró-fármacos; composições dos novos compostos, quer sozinhos quer em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, com um suporte farmacologicamente aceitável; e utilizações dos novos compostos, quer sozinhos quer em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, na profilaxia ou tratamento de uma série de doenças proliferativas caracterizadas pela actividade anormal de factores de crescimento, proteína-serina/treonina-quinases e fosfolípido-quinases.

**DESCRIÇÃO****"DERIVADOS DE PIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE PI-3-QUINASE"****CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção diz respeito a novos compostos inibidores de fosfatidilinositol (PI)-3-quinase e seus sais farmacologicamente aceitáveis; composições dos novos compostos, quer sozinhos quer em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, com um suporte farmacologicamente aceitável; e utilizações dos novos compostos, quer sozinhos quer em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, na profilaxia ou tratamento de uma série de doenças, em particular, as caracterizadas pela actividade anormal de factores de crescimento, tirosina-quinases receptoras, proteína-serina/treonina-quinases, receptores acoplados a proteína G e fosfolípido-quinases e -fosfatases.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Fosfatidilinositol-3-quinases (PI3Ks) compreendem uma família de lípido- e serina/treonina-quinases que catalisam a transferência de fosfato para a posição D-3' dos lípidos inositol de modo a produzir fosfoinositol-3-

fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP<sub>2</sub>) e fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>) que, por sua vez, actuam como segundos mensageiros em cascatas de sinalização tornando proteínas contendo homologia com pleckstrina, FYVE, Phox e outros domínios que se ligam a fosfolípidos numa variedade de complexos de sinalização frequentemente na membrana do plasma ((Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem 70:535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001)). Das duas PI3Ks Classe 1, as PI3Ks Classe 1A são heterodímeros constituídos por uma subunidade catalítica p110 (isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ) constitutivamente associados com uma subunidade reguladora que pode ser p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  ou p55 $\gamma$ . A sub-classe Classe 1B tem um membro da família, a heterodímero constituído por uma subunidade catalítica p110 $\gamma$  associada com uma das duas subunidades reguladoras, p101 ou p84 (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005)). Os domínios modulares das subunidades p85/55/50 incluem domínios de Homologia com Src (SH2) que se ligam a resíduos fosfotirosina num contexto de sequências específicas em tirosina-quinases activadas receptoras e citoplasmáticas, resultando na activação e localização de PI3Ks Classe 1A. PI3K Classes 1B é activada directamente por receptores acoplados a proteína G que se ligam a um reportório diverso de ligandos peptídicos e não peptídicos (Stephens et al., Cell 89:105 (1997)); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001)). Consequentemente, os produtos fosfolípidos resultantes da PI3K classe I ligam-se a receptores a montante com



actividades celulares a jusante incluindo proliferação, sobrevivência, quimiotaxia, tráfico celular, motilidade, metabolismo, respostas inflamatórias e alérgicas, transcrição e tradução (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo e Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl et al., Cell 69:413 (1992)).

Em muitos casos, PIP2 e PIP3 recrutam Akt, o produto do homólogo humano do oncogene viral *v-Akt*, para a membrana do plasma onde ele actua como um ponto nodal para muitas vis de sinalização intracelulares importantes para o crescimento e sobrevivência (Fantl et al., Cell 69:413-423(1992); Bader et al., Nat Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco e Sawyer, Nat. Rev. Cancer 2:489 (2002)). A regulação aberrante de PI3K, que frequentemente aumenta a sobrevivência através da activação de Akt, é um dos mais prevalentes eventos no cancro humano e tem sido mostrado como ocorrendo em múltiplos níveis. O gene supressor de tumor *PTEN*, que desfosforila fosfoinositidos na posição 3' do anel inositol e fazendo isto antagoniza a actividade de PI3K, é funcionalmente eliminado numa variedade de tumores. Noutros tumores, os genes para a isoforma *p110 $\alpha$* , *PIK3CA*, e para *Akt* são amplificados e a expressão aumentada das proteínas dos seus produtos génicos tem sido demonstrada em vários cancros humanos. Para além disso, mutações e translocação de *p85 $\alpha$*  que servem para sobre-regular o complexo *p85-p110* têm sido descritas em alguns cancros humanos. Finalmente, mutações somáticas "missense" em *PIK3CA* que activam vias de sinalização a jusante têm sido

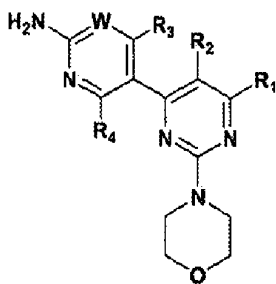
descritas com frequências significativas numa larga diversidade de cancros humanos (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573(2005)). Estas observações mostram que a desregulação de fosfoinositol-3-quinase e dos componentes a montante e a jusante desta via de sinalização é uma das desregulações mais comuns associadas com cancros humanos e doenças proliferativas (Parsons et al., Nature 436:792(2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Dis. 4:988-1004 (2005)).

#### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção proporciona novos compostos inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), formulações farmacêuticas que incluem os compostos, compostos inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) para utilização em métodos de inibição de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), e compostos inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) para utilização em métodos de tratamento de doenças proliferativas.

Num aspecto da presente invenção, são proporcionados novos compostos inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) que são compostos à base de pirimidina, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos pirimidina e sais farmacêuticamente aceitáveis são inibidores de PI3K e são úteis no tratamento de doenças proliferativas celulares.

Uma forma de realização da invenção proporciona um composto tendo a Fórmula I:



I

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que,

W representa CR<sub>w</sub> ou N, em que R<sub>w</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamido;

R<sub>1</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,

- (6) alquenilo substituído e insubstituído,
- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{1a}$ ,
- (13)  $-\text{CO}_2\text{R}_{1a}$ ,
- (14)  $-\text{CONR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ,
- (16)  $-\text{NR}_{1a}\text{COR}_{1b}$ ,
- (17)  $-\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$ ,
- (18)  $-\text{OCOR}_{1a}$ ,
- (19)  $-\text{OR}_{1a}$ ,
- (20)  $-\text{SR}_{1a}$ ,
- (21)  $-\text{SOR}_{1a}$ ,
- (22)  $-\text{SO}_2\text{R}_{1a}$ , e
- (23)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ,

em que  $\text{R}_{1a}$ , e  $\text{R}_{1b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído,
- e

(f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$\text{R}_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxí,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-\text{COR}_{2a}$ , e
- (9)  $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alqueno substituído e insubstituído,
- (7) alquino substituído e insubstituído,

(8) arilo substituído e insubstituído,

(9) heteroarilo substituído e insubstituído,

(10) heterociclilo substituído e insubstituído,

(11) cicloalquilo substituído e insubstituído,

(12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,

(13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

(14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,

(15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,

(16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,

(17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,

(18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,

(19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e

(20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

(a) hidrogénio,

(b) alquilo substituído ou insubstituído,

(c) arilo substituído e insubstituído,

(d) heteroarilo substituído e insubstituído,

(e) heterociclilo substituído e insubstituído, e

(f) cicloalquilo substituído e insubstituído; e  $R_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio, e

(2) halogéneo.

Numa outra sua forma de realização,  $R_1$  compreende arilalquilo substituído ou insubstituído, heteroarilalquilo substituído ou insubstituído, cicloalquilalquilo substituído ou insubstituído, ou heterocicloalquilo substituído ou insubstituído.

Numa forma mais particular de realização,  $W$  representa CH.

Numa outra forma de realização,  $W$  representa N. Numa sua forma mais particular de realização,  $R_3$  representa =O.

Numa outra forma de realização,  $R_1$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) alquilo substituído e insubstituído,

(2) arilo substituído e insubstituído,

(3) heteroarilo substituído e insubstituído,

(4) heterociclilo substituído e insubstituído,

(5) cicloalquilo substituído e insubstituído,

(6)  $-OR_{1a}$ , e

(7)  $-NR_{1a}R_{1b}$ ,

em que  $R_{1a}$  e  $R_{1b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

(a) heteroarilo substituído e insubstituído, e

(b) heterociclilo substituído e insubstituído.

Numa outra forma de realização  $R_1$  representa heterociclilo substituído ou insubstituído, ou -O-heterociclilo substituído ou insubstituído. Numa outra forma de realização,  $R_1$  representa morfolinilo substituído ou insubstituído; mais particularmente ainda,  $R_1$  representa morfolinilo substituído ou insubstituído ligado por N.

Numa outra sua forma de realização,  $R_1$  compreende heterocicloalquilo substituído ou insubstituído, ou heteroarilalquilo substituído ou insubstituído. Numa outra forma de realização,  $R_1$  compreende morfolinilo substituído ou insubstituído; mais particularmente ainda, morfolinilo compreende morfolinilo ligado por N.

Numa outra forma de realização,  $R_1$  representa tetra-hidropirano substituído ou insubstituído ou tetra-hidropiraniloxi substituído ou insubstituído. Ainda mais particularmente,  $R_1$  representa 4-tetra-hidropiraniloxi insubstituído.



Numa outra sua forma de realização,  $R_1$  compreende tetra-hidropirano substituído ou insubstituído. Numa forma mais particular de realização, tetra-hidropirano compreende 4-tetra-hidropiranióxi.

Numa outra forma de realização,  $R_1$  representa tetra-hidrofurano substituído ou insubstituído ou tetra-hidrofuranióxi substituído ou insubstituído. Ainda mais particularmente,  $R_1$  representa 3-tetra-hidrofuranióxi insubstituído.

Numa outra forma de,  $R_1$  compreende tetra-hidrofurano substituído ou insubstituído. Numa outra sua forma de realização, tetra-hidrofurano compreende 3-tetra-hidrofuranióxi.

Numa outra forma de realização,  $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

1. (1) hidrogénio,
2. (2) ciano,
3. (3) hidróxi,
4. (4) halogéneo,
5. (5) amino,
6. (6) metilo, e
7. (7) trifluorometilo.

Numa outra forma de realização,  $R_2$  representa

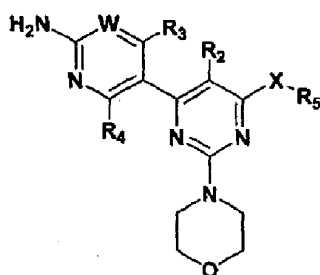
hidrogénio ou halogéneo. Numa forma mais particular de realização,  $R_2$  representa hidrogénio.

Numa outra forma de realização,  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

1. (1) ciano,
2. (2) nitro,
3. (3) halogéneo,
4. (4) hidroxil,
5. (5) amino, e
6. (6) trifluorometil.

Numa outra forma de realização,  $R_3$  representa trifluorometil. Numa outra forma de realização,  $R_3$  representa ciano.

Outra forma de realização da invenção proporciona um composto tendo a Fórmula II:



II

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa  $CR_w$  ou N, em que  $R_w$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

X representa O, S, NH, ou uma ligação directa;

R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8) -COR<sub>2a</sub>, e
- (9) -NR<sub>2a</sub>COR<sub>2b</sub>,

em que R<sub>2a</sub>, e R<sub>2b</sub> são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,

- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alqueno substituído e insubstituído,
- (7) alquino substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,
- (13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,
- (14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,
- (16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,
- (17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,
- (18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,
- (19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e
- (20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,

(c) arilo substituído e insubstituído,

(d) heteroarilo substituído e insubstituído,

(e) heterociclilo substituído e insubstituído, e

(f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

R<sub>4</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio, e

(2) halogéneo; e

R<sub>5</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) cicloalquilo substituído e insubstituído,

(2) heterociclilo substituído e insubstituído,

(3) arilo substituído e insubstituído, e

(4) heteroarilo substituído e insubstituído.

Numa outra forma de realização de Fórmula II, R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio,

- (2) ciano,
- (3) hidroxí,
- (4) amino,
- (5) halogéneo, e
- (6) C<sub>1-3</sub> alquilo substituído ou insubstituído.

Numa outra forma de realização de Fórmula II, R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) tio,
- (4) halogéneo,
- (5) nitro,
- (6) alquilo substituído e insubstituído,
- (7) alquenilo substituído e insubstituído,
- (8) alquinilo substituído e insubstituído,
- (9) -OR<sub>3a</sub>,
- (10) -NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,
- (11) -COR<sub>3a</sub>, e
- (12) -NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>,

em que R<sub>3a</sub>, e R<sub>3b</sub> são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído.

Numa outra forma de realização de Fórmula II, R<sub>3</sub> representa trifluorometilo. Numa outra forma de realização, W representa CH. Numa outra forma de realização, R<sub>2</sub> representa H.

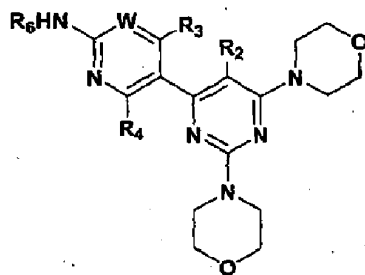
Numa outra forma de realização de Fórmula II,  $R_5$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) morfolinilo substituído ou insubstituído,
- (2) tetra-hidropiraniilo substituído ou insubstituído, e
- (3) tetra-hidrofuranilo substituído ou insubstituído.

Numa sua forma mais particular de realização,  $R_5$  representa morfolinilo ligado por N; mais particularmente ainda, X representa uma ligação directa. Noutra forma mais particular de realização,  $R_5$  representa 4-tetra-hidropiraniilo; mais particularmente ainda, X representa O. Numa outra forma de realização,  $R_5$  representa 3-tetra-hidrofuranilo; mais particularmente ainda, X representa O.

Numa outra forma de realização, W representa N. Numa sua forma mais particular de realização,  $R_3$  representa = O.

Outra forma de realização da invenção proporciona um composto tendo a Fórmula III:



III

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa  $CR_w$  ou N, em que  $R_w$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

$R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-COR_{2a}$ , e
- (9)  $-NR_{2a}COR_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por



- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alqueno substituído e insubstituído,
- (7) alquino substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,
- (13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,
- (14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,
- (16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,
- (17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,
- (18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,
- (19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e
- (20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e
- (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$R_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio, e
- (2) halogéneo; e

$R_6$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) alquilo substituído e insubstituído, e
- (3) cicloalquilo substituído e insubstituído.

Numa outra forma de realização de Fórmula III,  $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,

- (2) ciano,
- (3) hidroxí,
- (4) halogéneo,
- (5) amino,
- (6) metilo, e
- (7) trifluorometilo.

Numa outra forma de realização de Fórmula III, R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) halogéneo,
- (4) hidroxí,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometilo.

Numa outra forma de realização de Fórmula III, R<sub>6</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) metilo e
- (3) etilo.

Outra forma de realização proporciona uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui proporcionadas para utilização num método para a inibição de fosforilação de Akt num ser humano ou animal.

Outra forma de realização proporciona uma composição, compreendendo um suporte farmacologicamente aceitável e uma quantidade de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui proporcionadas eficaz para inibir actividade de PI3-K num ser humano ou animal quando administrado a ele. Numa sua forma mais particular de realização, a composição é eficaz para inibir actividade de PI3-K alfa num ser humano ou animal quando administrado a ele.

Outra forma de realização proporciona uma composição, compreendendo um suporte farmacologicamente aceitável, uma quantidade de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui proporcionadas eficaz para inibir a actividade de PI3-K num ser humano ou animal quando administrado a ele, e pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro. Numa sua forma mais particular de realização, pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é vatalanib (PTK-787), imatinib ou gefitinib. Alternativamente, o pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é seleccionado a partir dos inibidores de quinase, anti-estrogénios, anti-androgénios, outros inibidores, fármacos quimioterapêuticos para o cancro, agentes de alquilação, agentes quelantes, modificadores de resposta biológica, vacinas para o cancro, ou terapias anti-sentido (grupos A-J) listadas a seguir. Adicionalmente, o pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é seleccionado a partir de radiação, análogos de nucleósido, ou agentes antimitóticos.

Outra forma de realização proporciona um composto de qualquer uma das formas de realização aqui proporcionadas para utilização num método para tratamento de uma condição por meio de modulação da actividade de PI3-K num ser humano ou animal com necessidade de tal tratamento. Numa forma mais particular de realização, o composto tem um valor  $CI_{50}$  de menos do que cerca de 1  $\mu$ M relativamente à inibição de PI3K. Noutra forma mais particular de realização, a condição é cancro.

Outra forma de realização proporciona uma composição compreendendo uma quantidade de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui proporcionadas, eficaz para inibir a actividade de PI3-K num ser humano ou animal, para utilização num método para inibir a actividade de PI3-K num ser humano ou animal.

Outra forma de realização proporciona um composto de qualquer uma das formas de realização aqui proporcionadas eficaz para inibir actividade de PI3-K num ser humano ou animal para utilização num método para tratamento de uma perturbação cancerosa num ser humano ou animal. Uma forma de realização mais particular compreende ainda um composto para utilização, compreendendo a administração ao ser humano ou animal de pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro. Numa outra forma de realização, o pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é vatalanib, imatinib ou gefitinib. Alternativamente, o

pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é seleccionado a partir dos inibidores de quinase, anti-estrogénios, anti-androgénios, outros inibidores, fármacos quimioterapêuticos para o cancro, agentes de alquilação, agentes quelantes, modificadores de resposta biológica, vacinas para o cancro, ou terapias anti-sentido (grupos A-J) listadas a seguir.

Noutras formas de realização de qualquer das acima mencionadas, o cancro é cancro da mama, cancro da bexiga, cancro do cólon, glioma, glioblastoma, cancro do pulmão, cancro hepatocelular, cancro gástrico, melanoma, cancro de tiróide, cancro endometrial, cancro renal, cancro cervical, cancro pancreático, cancro esofágico, cancro da próstata, cancro do cérebro ou cancro ovariano.

Compostos de qualquer uma das formas de realização aqui descritos podem ser utilizados num método para modular a fosforilação de Akt compreendendo contacto de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui descritos com uma célula. Compostos de qualquer uma das formas de realização aqui descritas podem também ser utilizados num método para modular a fosforilação de Akt compreendendo contacto de uma célula com um composto de qualquer uma das formas de realização aqui descritos. Mais particularmente, a referida modulação é inibição. Mais particularmente, o composto tem um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 1  $\mu$ M relativamente à inibição de pAKT. Mais

particularmente ainda, o composto tem um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 0,5  $\mu\text{M}$  relativamente à inibição de pAKT. Ainda mais particularmente, o composto tem um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 0,1  $\mu\text{M}$  relativamente à inibição de pAKT.

Outra forma de realização proporciona um composto de qualquer uma das formas de realização aqui descritas para utilização no tratamento do cancro.

Outra forma de realização proporciona a utilização de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui descritas no fabrico de um medicamento para o tratamento do cancro.

**[ELIMINADO]**

Outra forma de realização proporciona um composto de qualquer uma das formas de realização aqui descritas, e instruções da embalagem ou outra rotulagem incluindo directivas para tratamento de uma doença proliferativa celular por meio de administração de uma quantidade do composto inibidora de PI3-K.

A invenção proporciona ainda composições, estojos ("kits"), métodos de utilização, e métodos de fabrico tais como descritos na descrição pormenorizada da invenção.

**DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS**

Os aspectos anteriores e muitas das vantagens resultantes desta invenção tornar-se-ão mais facilmente apreciados à medida que os mesmos se tornam melhores compreendidos por referência à descrição pormenorizada que se segue, quando considerada em conjunto com os desenhos apensos, em que:

FIGURA 1 é um gráfico que ilustra a inibição do crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em duas dosagens comparada com um veículo de controlo;

FIGURA 2 é um gráfico que ilustra a inibição do crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em três dosagens comparada com um veículo de controlo;

FIGURA 3 é um gráfico que ilustra a inibição do crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em duas dosagens comparada com um veículo de controlo;

FIGURA 4 é um gráfico que ilustra a inibição do crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em duas dosagens comparada com um veículo de controlo; e

FIGURA 5 é um gráfico que ilustra a inibição do crescimento de tumor para um composto representativo da invenção comparada com um veículo de controlo.



**DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA FORMA DE REALIZAÇÃO PREFERIDA**

Fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) medeia o sinal de vários factores de crescimento a fim de regular a proliferação celular e sobrevivência. A Serina/Treonina (Ser/Thr, ou S/T)-proteína-quinase, Akt proliferada, é identificada como um alvo a jusante da PI-3-quinase. Esta proteína-quinase é recrutada para membrana celular por meio de interacção deste domínio com homologia para pleckstrina com produtos PI3K, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>), e fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PIP<sub>2</sub>), onde é activada por fosforilação do seu domínio catalítico por Quinase-1 dependente de 3-Fosfoinositido (PDK-1). Akt é adicionalmente activado por meio de fosforilação da serina no seu motivo hidrofóbico C-terminal por outra quinase candidata (PDK-2). A activação de Akt actua a jusante a fim de regular quinases adicionais muitas das quais estão implicadas em processos celulares que controlam a tradução do sobrevivência, proliferação, metabolismo e crescimento. PI3K pode também conduzir processos celulares que têm impacto na transformação, proliferação celular, rearranjo citoesquelético e sobrevivência através da via paralela que não envolve Akt (Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005)). Duas destas vias são a activação das proteínas pequenas que se ligam a GTP Cdc42 e Rac1 e activação da quinase do soro e induzível por glucocorticóides (SGK). Cdc42 e Rac1, que regulam o movimento citoesquelético e motilidade celular e podem funcionar como oncogenes quando sobre-expressas, estão também ligadas à via RAS. Deste modo, a actividade de PI3K gera lípidos 3'-

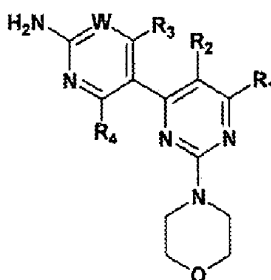
fosfatidilinositol que actuam como um ponto nodal para estimular uma diversidade de vias de sinalização a jusante.

Visto que estas vias têm impacto nas propriedades celulares proliferação, sobrevivência, motilidade e morfologia que são frequentemente sujeitas a disrupção no cancro, doenças proliferativas, doenças trombóticas e inflamação, entre outras, sugere-se que os compostos que inibem PI3K (e suas isoformas) têm utilidade, quer como agente único quer em combinação, no tratamento destas doenças. No cancro, a desregulação da via PI3K/Akt extensivamente documentada, incluindo sobre-expressão do gene *PIK3CA*, que activa mutações do gene *PIK3CA*, sobre-expressão de Akt, mutações de *PDK-1*, e deleções/inactivação de *PTEN* (Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4:988 (2005); Stephens et al., Curr. Opin. Pharmacol. 5:1 (2005); Bonneau e Longy, Human Mutation 16:109 (2000) e Ali et al., J. Natl. Can. Inst. 91:1922 (1999)). Descobertas recentes indicam que *PIK3CA* é frequentemente mutado (>30%) em vários tumores sólidos em seres humanos (Samuels e Ericson, Curr. Opin. Oncology 18:77 (2005)) e a mais frequente destas mutações promove o crescimento celular e invasão (Samuels et al., Cancer Cell 7:561 (2005), e são transformantes (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005), Zhao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:18443. (2005)). Deste modo, os inibidores de PI3K, particularmente da isoforma p110 $\alpha$  codificados por *PIK3CA* e suas mutações, serão úteis no tratamento de cancros dirigidos por estas mutações e desregulações.

A presente invenção proporciona novos compostos que actuam como inibidores de serina-treonina-quinases, lípido-quinases, e, mais particularmente, como inibidores da função fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). Os compostos aqui proporcionados podem ser formulados em formulações farmacêuticas que são úteis no tratamento de pacientes com necessidade de um inibidor de PI3K, especialmente, em formas particulares de realização, de modo a proporcionar composições e métodos para redução de proliferação celular e aumento da morte celular no tratamento de cancro.

Num aspecto da presente invenção, são proporcionados novos compostos inibidores de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos inibidores de PI3K são compostos à base de pirimidina. Os compostos pirimidina e sais farmacêuticamente aceitáveis são inibidores de PI3K e são úteis no tratamento de doenças proliferativas celulares.

Numa forma de realização, os compostos inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) da invenção têm a fórmula (I):



ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa  $CR_w$  ou N, em que  $R_w$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

$R_1$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alquenilo substituído e insubstituído,
- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-COR_{1a}$ ,
- (13)  $-CO_2R_{1a}$ ,
- (14)  $-CONR_{1a}R_{1b}$ ,
- (15)  $-NR_{1a}R_{1b}$ ,
- (16)  $-NR_{1a}COR_{1b}$ ,
- (17)  $-NR_{1a}SO_2R_{1b}$ ,
- (18)  $-OCOR_{1a}$ ,

- (19)  $-OR_{1a}$ ,
- (20)  $-SR_{1a}$ ,
- (21)  $-SOR_{1a}$ ,
- (22)  $-SO_2R_{1a}$ , e
- (23)  $-SO_2NR_{1a}R_{1b}$ ,

em que  $R_{1a}$ , e  $R_{1b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
  - (b) alquilo substituído ou insubstituído,
  - (c) arilo substituído e insubstituído,
  - (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
  - (e) heterociclicilo substituído e insubstituído,
  - e
  - (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;
- $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-COR_{2a}$ , e
- (9)  $-NR_{2a}COR_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alquenilo substituído e insubstituído,
- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12) -COR<sub>3a</sub>,
- (13) -NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>,
- (14) -NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>,
- (15) -NR<sub>3a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>,

- (16)  $-OR_{3a}$ ,
- (17)  $-SR_{3a}$ ,
- (18)  $-SOR_{3a}$ ,
- (19)  $-SO_2R_{3a}$ , e
- (20)  $-SO_2NR_{3a}R_{3b}$ ,

em que  $R_{3a}$ , e  $R_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
  - (b) alquilo substituído ou insubstituído,
  - (c) arilo substituído e insubstituído,
  - (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
  - (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e
  - (f) cicloalquilo substituído e insubstituído; e
- $R_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio, e
- (2) halogéneo.

$R_1$  substituído compreende arilalquilo substituído ou insubstituído, heteroarilalquilo substituído ou insubstituído, cicloalquilalquilo substituído ou insubstituído, ou heterocicloalquilo substituído ou insubstituído.

Numa forma de realização, W representa CH.

Numa outra forma de realização, W representa N.  
Numa sua forma mais particular de realização, R<sub>3</sub> representa =O.

Numa forma de realização, R<sub>1</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) alquilo substituído e insubstituído,
- (2) arilo substituído e insubstituído,
- (3) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (4) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (5) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (6) -OR<sub>1a</sub>, e
- (7) -NR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>,

em que R<sub>1a</sub> e R<sub>1b</sub> são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) heteroarilo substituído e insubstituído, e
- (b) heterociclilo substituído e insubstituído.

Numa outra forma de realização R<sub>1</sub> representa heterociclilo substituído ou insubstituído, ou -O-heterociclilo substituído ou insubstituído. Numa outra forma de realização, R<sub>1</sub> representa morfolinilo substituído ou insubstituído; mais particularmente ainda, R<sub>1</sub> representa morfolinilo substituído ou insubstituído ligado por N.



Numa outra forma de realização,  $R_1$  representa tetra-hidropirano substituído ou insubstituído ou tetra-hidropirani-loxi substituído ou insubstituído. Ainda mais particularmente,  $R_1$  representa 4-tetra-hidropirani-loxi insubstituído.

Numa outra forma de realização,  $R_1$  representa tetra-hidrofurano substituído ou insubstituído ou tetra-hidrofurani-loxi substituído ou insubstituído. Ainda mais particularmente,  $R_1$  representa 3-tetra-hidrofurani-loxi insubstituído.

Numa forma de realização,  $R_1$  compreende hetero-cicloalquilo substituído ou insubstituído, ou hetero-arilalquilo substituído ou insubstituído. Numa forma de realização,  $R_1$  compreende morfolinilo substituído ou insubstituído. Numa forma de realização, morfolinilo compreende morfolinilo ligado por N. Numa forma de realização,  $R_1$  compreende tetra-hidropirano substituído ou insubstituído. Numa forma de realização, tetra-hidropirano compreende 4-tetra-hidropirani-loxi. Numa forma de realização, tetra-hidropirano compreende 3-tetra-hidropirani-loxi. Numa forma de realização,  $R_1$  compreende tetra-hidrofurano substituído ou insubstituído. Numa forma de realização, tetra-hidrofurano compreende 3-tetra-hidrofurani-loxi. Numa forma de realização,  $R_1$  compreende piperidina substituída ou insubstituída. Numa forma de realização, piperidina compreende 4-piperidiniloxi. Numa outra forma de

realização, piperidina compreende 3-piperidiniloxi. Numa forma de realização,  $R_1$  compreende substituída ou pirrolidina insubstituída. Numa forma de realização, pirrolidina compreende 3-pirrolidiniloxi.

Numa forma de realização,  $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

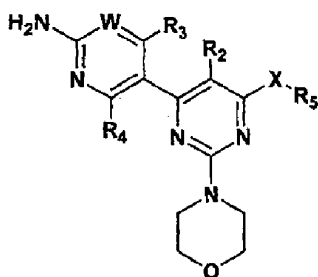
- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) hidroxil,
- (4) halogéneo,
- (5) amino,
- (6) metilo, e
- (7) trifluorometilo.

Numa forma de realização,  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) halogéneo,
- (4) hidroxil,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometilo.

Numa forma de realização,  $R_3$  representa trifluorometilo. Numa forma de realização,  $R_3$  representa ciano.

Numa forma de realização, os compostos inibidores de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) da invenção têm a fórmula (II):



II

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa CR<sub>w</sub> ou N, em que R<sub>w</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

X representa O, S, NH, ou uma ligação directa;

R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxi,

- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-\text{COR}_{2a}$ , e
- (9)  $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alquenilo substituído e insubstituído,
- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,

- (13)  $-NR_{3a}R_{3b}$ ,
- (14)  $-NR_{3a}COR_{3b}$ ,
- (15)  $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$ ,
- (16)  $-OR_{3a}$ ,
- (17)  $-SR_{3a}$ ,
- (18)  $-SOR_{3a}$ ,
- (19)  $-SO_2R_{3a}$ , e
- (20)  $-SO_2NR_{3a}R_{3b}$ ,

em que  $R_{3a}$ , e  $R_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e
- (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$R_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio, e
- (2) halogéneo; e

R<sub>5</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (2) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (3) arilo substituído e insubstituído, e
- (4) heteroarilo substituído e insubstituído.

Numa forma de realização, W representa CH.

Numa forma de realização, W representa N. Numa sua forma mais particular de realização, R<sub>3</sub> representa =O.

Numa forma de realização, R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) hidroxí,
- (4) amino,
- (5) halogéneo, e
- (6) substituído ou insubstituído C<sub>1-3</sub> alquilo.

Numa forma de realização, R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3)  $-SR_{3a}$
- (4) halogéneo,
- (5) nitro,
- (6) alquilo substituído e insubstituído,
- (7) alquenilo substituído e insubstituído,
- (8) alquinilo substituído e insubstituído,
- (9)  $-OR_{3a}$ ,
- (10)  $-NR_{3a}R_{3b}$ ,
- (11)  $-COR_{3a}$ , e
- (12)  $-NR_{3a}COR_{3b}$ ,

em que  $R_{3a}$ , e  $R_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído.

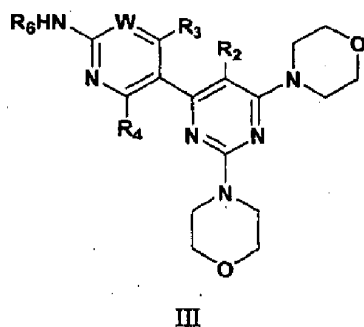
Numa forma de realização,  $R_3$  representa trifluorometilo.

Numa forma de realização,  $R_5$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) morfolinilo substituído ou insubstituído,
- (2) tetra-hidropiranilo substituído ou insubstituído, e
- (3) tetra-hidrofuranilo substituído ou insubstituído.

Numa sua forma mais particular de realização, R<sub>5</sub> representa morfolinilo ligado por N; mais particularmente ainda, X representa uma ligação directa. Noutra forma mais particular de realização, R<sub>5</sub> representa 4-tetra-hidropirranilo; mais particularmente ainda, X representa O. Numa outra forma de realização, R<sub>5</sub> representa 3-tetra-hidrofuranilo; mais particularmente ainda, X representa O.

Numa forma de realização, os compostos inibidores de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) da invenção têm a fórmula (III):



ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa CR<sub>w</sub> ou N, em que R<sub>w</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por



- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxí,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-\text{COR}_{2a}$ , e
- (9)  $\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alqueno substituído e insubstituído,
- (7) alquino substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,

- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,
- (13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,
- (14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,
- (16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,
- (17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,
- (18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,
- (19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e
- (20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e
- (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$\text{R}_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio, e  
(2) halogéneo; e  
 $R_6$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio,  
(2) alquilo substituído e insubstituído, e  
(3) cicloalquilo substituído e insubstituído.

Numa forma de realização,  $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio,  
(2) ciano,  
(3) hidroxí,  
(4) halogéneo,  
(5) amino,  
(6) metilo, e  
(7) trifluorometilo.

Numa forma de realização,  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) ciano,  
(2) nitro,  
(3) halogéneo,  
(4) hidroxí,  
(5) amino, e  
(6) trifluorometilo.

Numa forma de realização, R<sub>5</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) metilo, e
- (3) etilo.

Deve ser tido em consideração que os compostos inibidores de acordo com a invenção podem apresentar o fenómeno de tautomerismo. Como as estruturas químicas dentro desta memória descritiva podem apenas representar uma das formas tautoméricas possíveis, deve ser tido em consideração que a invenção engloba qualquer forma tautomérica da estrutura desenhada.

Para os compostos de fórmulas (I)-(III), grupos alquilo substituído representativos incluem grupos aril-alquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, e sulfonamidoalquilo. Grupos arilo substituído representativos incluem grupos sulfonamidoarilo. Grupos heteroarilo substituídos representativos incluem grupos alquil-heteroarilo.

As sínteses de compostos inibidores de PI3K representativos da invenção estão descritas nos métodos apresentados na Secção dos Exemplos a seguir e a preparação dos compostos representativos está descrita nos Exemplos 1-31.

Compostos inibidores de PI3K representativos da invenção são mostrados na Tabela 1.

Noutros aspectos, a presente invenção proporciona métodos para o fabrico de compostos inibidores de PI3K. É também contemplado que, em adição aos compostos de fórmulas (I)-(III), intermediários, e seus métodos correspondentes de sínteses estão incluídos dentro do âmbito da invenção.

Outra forma de realização proporciona um composto de Fórmula I, II, ou III para utilização num método de inibição de fosforilação de Akt num ser humano com necessidade disso. Outra forma de realização proporciona um composto de Fórmula I, II, ou III para utilização num método de tratamento do cancro que responde à inibição de fosforilação de Akt. Outra forma de realização proporciona um composto de Fórmula I, II, ou III para utilização num método de inibição de fosforilação de Akt compreendendo o contacto de uma célula com um composto de Fórmula I, II, ou III.

Outra forma de realização proporciona compostos para utilização num método de inibição de fosforilação de Akt, em que, quando utilizado um composto de Fórmula I, II, ou III é oralmente administrado a um ser humano com necessidade disso. Numa forma mais particular de realização o ser humano está a sofrer de cancro. Numa forma mais particular de realização o cancro responde ao tratamento com um composto que inibe a fosforilação de Akt. Numa outra forma de realização o composto é oralmente biodisponível.

Outra forma de realização proporciona compostos para utilização num método de tratamento do cancro, em que, quando utilizado, um composto de Fórmula I, II, ou III, é oralmente administrado, em que o referido composto é capaz de inibição da actividade de pAkt.

Em algumas formas de realização de utilização de compostos num método de inibição de PI3K utilizando um composto inibidor de PI3K da invenção, o valor de  $CI_{50}$  do composto é menor ou igual a 1 mM com respeito a PI3K. Noutras de tais formas de realização, o valor de  $CI_{50}$  é menor ou igual a 100  $\mu$ M, é menor ou igual a 25  $\mu$ M, é menor ou igual a 10  $\mu$ M, é menor ou igual a 1  $\mu$ M, é menor ou igual a 0,1  $\mu$ M, é menor ou igual a 0,050  $\mu$ M, ou é menor ou igual a 0,010  $\mu$ M.

Os compostos da presente invenção são também úteis em ensaios que avaliam a actividade relativa de inibição de quinase P13. Em tais ensaios um composto da presente invenção pode ser utilizado para determinar a actividade inibidora relativa de um composto em comparação com um segundo composto. Quando assim empregado, o composto da presente invenção é empregue numa quantidade suficiente de modo a permitir ao técnico da especialidade combater a inibição de quinases PI3. Tal quantidade é algumas vezes referida aqui como uma "quantidade inibidora eficaz". Numa forma de realização preferida a quantidade inibidora é uma quantidade que irá reduzir Actividade de quinase PI3 em

aproximadamente 50% quando comparada com a actividade na ausência de um composto. Outros compostos podem, em seguida, ser avaliados como proporcionando maior ou menor inibição à mesma concentração de modo a proporcionar uma classificação de actividade relativa. Tal informação é útil na determinação de mudanças estruturais e outras modificações de modo que o composto de teste aumente a sua actividade. Consequentemente, os compostos da presente invenção podem ser utilizados num método para a inibição da actividade de quinase PI3 cujo método compreende o contacto da referida quinase PI3 com uma quantidade inibidora eficaz de um composto da presente invenção tal como aqui revelado. Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados num método para a inibição da actividade da actividade de quinase PI3 numa célula, cujo método compreende contacto da referida célula com uma quantidade inibidora eficaz de um composto tal como aqui reivindicado.

O método de inibição de fosforilação de Akt pode envolver a utilização de um composto da invenção tendo um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 10  $\mu\text{M}$  relativamente à inibição de pAKT. Mais particularmente, o composto tem um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 1  $\mu\text{M}$  relativamente à inibição de pAKT. Mais particularmente ainda, os compostos tem um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 0,5  $\mu\text{M}$  relativamente à inibição de pAKT. Ainda mais particularmente, o composto tem um valor de  $CE_{50}$  de menos do que cerca de 0,1  $\mu\text{M}$  relativamente à inibição de pAKT.

Em certas formas de realização, os componentes da presente invenção são capazes de inibição de fosforilação de Akt. Em certas formas de realização, os componentes da invenção são capazes de inibição de fosforilação de Akt num ser humano ou animal (*i.e., in vivo*).

Numa forma de realização, é proporcionado um composto para utilização num método de redução da actividade de pAkt num ser humano ou animal. Quando utilizado, um composto da invenção é administrado numa quantidade eficaz para reduzir a actividade de pAkt.

Em algumas formas de realização de utilização de um PI3K composto inibidor da invenção na inibição de PI3K, o valor de  $CE_{50}$  do composto está entre 1 nM até 10 nM. Noutras de tais formas de realização, o valor de  $CE_{50}$  está entre 10 nM até 50 nM, entre 50 nM até 100 nM, entre 100 nM até 1  $\mu$ M, entre 1  $\mu$ M até 25  $\mu$ M, ou está entre 25  $\mu$ M até 100  $\mu$ M.

Os compostos da presente invenção são também úteis em ensaios que avaliam a actividade relativa de inibição de fosforilação de AKT. Em tais ensaios pode ser utilizado um composto da presente invenção para determinar a actividade inibidora relativa de um composto em comparação com um segundo composto. Quando assim empregado, o composto da presente invenção é empregue numa quantidade suficiente de modo a permitir ao técnico da especialidade detectar a inibição da fosforilação de AKT. Tal quantidade



é algumas vezes referida aqui como uma "quantidade inibidora eficaz". Numa forma de realização preferida a quantidade inibidora é uma quantidade que irá reduzir a fosforilação de actividade de AKT em aproximadamente 50% quando comparada com a actividade na ausência de um composto. Outros compostos podem, em seguida, ser avaliados como proporcionando maior ou menor inibição à mesma concentração de modo a proporcionar uma classificação de actividade relativa. Tal informação é útil na determinação de mudanças estruturais e outras modificações de modo que o composto de teste aumente a sua actividade. Consequentemente os compostos da presente invenção podem ser utilizados num método para a inibição de da fosforilação de AKT cujo método compreende o contacto de uma célula com uma quantidade inibidora eficaz de um composto da presente invenção, tal como aqui descrito. De igual modo, os compostos da presente invenção podem ser utilizados num método para a inibição da actividade de quinase PI3 numa célula, cujo método compreende contacto da referida célula com uma quantidade inibidora eficaz de um composto tal como aqui reivindicado.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona compostos para utilização em métodos de tratamento de uma perturbação mediada por PI3K. Quando utilizada, uma quantidade eficaz de um composto inibidor de PI3K é administrada a um paciente (e.g., um ser humano ou animal) com necessidade disso para mediar (ou modular) a actividade de PI3K.

Os compostos da presente invenção são úteis em composições farmacêuticas para utilização humana ou veterinária onde a inibição de PI3K é indicada, por exemplo, no tratamento de doenças proliferativas celulares tais como tumor e/ou crescimento de células cancerosas mediado por PI3K. Em particular, os compostos são úteis no tratamento de cânceros em seres humanos ou animais (e.g., murinos), incluindo, por exemplos, pulmão e brônquio; próstata; mama; pâncreas; cólon e recto; tireóide; fígado e ducto biliar intra-hepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; rim e bexiga urinária; corpo uterino; colo do útero; ovário; mieloma múltiplo; esófago; leucemia mielóide aguda; leucemia mielóide crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cérebro; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma não-Hodgkin; melanoma; e adenoma viloso do cólon.

Agentes da invenção, em particular, aqueles que têm selectividade para inibição de quinase PI3 gama, são particularmente úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias, resultando, por exemplo, na redução de danos em tecidos, inflamação das vias respiratórias, hiper-reatividade brônquica, remodelação ou progressão da doença. Doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer que seja o tipo de génese incluindo tanto asma intrínseca (não

alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida subsequente a infecção bacteriana. O tratamento de asma é também para ser entendido como englobando tratamento de indivíduos, e.g. de menos do que 4 ou 5 anos de idade, apresentando sintomas sibilantes e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças sibilantes", uma categoria de pacientes estabelecida de preocupação médica fundamental e agora frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou em fase precoce ("síndrome da criança sibilante").

Compostos da invenção que são selectivos para uma isoforma Quinase PI3 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) relativamente a uma isoforma diferente são compostos que inibem preferencialmente uma isoforma. Por exemplo, um composto pode preferencialmente inibir a isoforma alfa relativamente à isoforma gama. Alternativamente, um composto pode preferencialmente inibir a isoforma gama relativamente à isoforma alfa. Para determinar a selectividade de um composto, é determinada a actividade do composto de acordo com os Métodos Biológicos aqui descritos. Por exemplo, o valor de  $CI_{50}$ , ou o valor de  $CE_{50}$ , de um composto é determinado para duas ou mais isoformas Quinase PI3, e.g., alfa e gama, de acordo com os Métodos Biológicos 1 e 2, respectivamente. Os valores obtidos são em seguida comparados para determinar a selectividade do composto testado. Preferencialmente, os compostos da invenção são selectivos para uma isoforma relativamente a uma segunda isoforma em pelo menos duas

vezes, cinco vezes ou dez vezes. Ainda mais preferencialmente, os compostos da invenção são selectivos durante uma isoforma relativamente a uma segunda isoforma em pelo menos cinquenta vezes ou 100 vezes. Ainda mais preferencialmente, os compostos da invenção são selectivos para uma isoforma relativamente a uma segunda isoforma em pelo menos 1000 vezes.

Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem lesão aguda do pulmão (ALI), síndrome da dificuldade respiratório do adulto (ARDS), doença obstrutiva crónica pulmonar, vias respiratórias ou do pulmão (COPD, COAD ou COLD), incluindo fibrose pulmonar, bronquite crónica ou dispneia associados com, enfisema, assim como exacerbação da hiper-reactividade das vias respiratórias consequência de outras terapias com fármacos, em particular outra terapia com fármacos inalados. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer que seja o tipo ou génese incluindo, e.g., bronquite aguda, araquídica, catarral, fibrosa, crónica ou ftinóide. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória dos pulmões, comumente ocupacional, frequentemente acompanhada de obstrução das vias respiratórias, quer crónica quer aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer que seja o tipo ou génese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, abestose, chalicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Tendo em atenção a sua actividade anti-inflamatória, em particular em relação à inibição da activação eosinofílica, os agentes da invenção são também úteis no tratamento de perturbações relacionadas com eosinófilos, e.g. eosinofilia, em particular perturbações relacionadas com eosinófilos das vias respiratórias (e.g. envolvendo a infiltração eosinofílica mórbida dos tecidos pulmonares) incluindo hipereosinofilia na medida em que afecte as vias respiratórias e/ou pulmões assim como, por exemplo, perturbações relacionadas com eosinófilos das vias respiratórias como consequência ou concomitantes com o síndrome de Loffler, pneumonia eosinofílica, infestação parasítica (em particular metazoária) (incluindo eosinofilia tropical), aspergilose broncopulmonar, poliarterite nodosa (incluindo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico e perturbações relacionadas com eosinófilos afectando as vias respiratórias ocasionadas por reacção a fármacos.

Agentes da invenção são também úteis no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo psoríase, dermatite de contacto, dermatite atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme; escleroderma, vitiligo, angiite de hipersensibilidade, urticária, penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso, pênfigo, epidermólise bolhosa adquirida, e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Agentes da invenção podem também ser utilizados

para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho tal como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, e conjuntivite vernal, doenças que afectam o nariz incluindo rinite alérgica, e doença inflamatória na qual estão implicadas reacções autoimunitárias ou tendo um componente autoimunitário ou etiologia, incluindo perturbações hematológicas autoimunitárias (e.g. anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia dos glóbulos vermelhos puros e trombocitopenia idiopática), lúpus eritematoso sistémico, policondrite, escleroderma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, espru idiopático, doença autoimunitária inflamatória do intestino (e.g. colite ulcerativa e doença de Crohn), oftalmopatia endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite crónica de hipersensibilidade, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), fibrose intersticial do pulmão, artrite psoriática e glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrítico, e.g. incluindo síndrome de nefrite idiopática ou nefropatia de alteração mínima).

Numa outra forma de realização, agentes da invenção podem ser utilizados num método para a inibição de leucócitos, em particular neutrófilos e linfócitos B e T. Condição médica exemplificativa que pode ser tratada inclui aquelas condições caracterizadas por uma indesejável função neutrófila seleccionada a partir do grupo constituído por

libertação de superóxido estimulada, exocitose estimulada, e migração quimiotática, preferencialmente sem inibição da actividade fagocítica ou morte bacteriana pelos neutrófilos.

Numa outra forma de realização os agentes da invenção podem ser utilizados num método para a disrupção da função de osteoclastos e melhoramento de uma perturbação de resorção óssea, tal como osteoporose.

Numa outra forma de realização, doenças ou condições que podem ser tratadas com agentes da invenção incluem choque séptico, rejeição de aloenxerto a seguir a transplantação, perturbações ósseas tais como mas não limitadas a artrite reumatóide, espondilite anquilosante, osteoartrite, obesidade, restenose, diabetes, e.g. diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) e diabetes mellitus tipo II, doenças diarreicas.

Noutras formas de realização, a condição ou perturbação mediada por PI3K é seleccionada a partir do grupo constituído por: doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, angina instável, tromboembolismo, embolismo pulmonar, doenças trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusões trombóticas periféricas, e doença das artérias coronárias, lesões de reperfusão, retinopatia, tal como retinopatia diabética ou retinopatia hiperbárica induzida por oxigénio, e condições caracte-

rizadas por pressão intraocular elevada ou secreção de humor ocular aquoso, tal como glaucoma.

Tal como anteriormente descrito, dado que PI3K serve como um segundo nodo mensageiro que integra vias de sinalização paralelas, estão a aparecer provas de que a combinação de inibidor de PI3K com inibidores de outras vias será útil no tratamento do cancro e doenças proliferativas em seres humanos.

Aproximadamente 20-30% de cancros da mama humanos sobre-expressam Her-2/neu-ErbB2, o alvo para o fármaco trastuzumab. Embora o trastuzumab tenha demonstrado respostas duráveis em alguns pacientes que expressam Her2/neu-ErbB2, apenas um subconjunto destes pacientes responde. Um trabalho recente indicou que esta taxa de resposta limitada pode ser substancialmente melhorada pela combinação de trastuzumab com inibidores da via PI3K ou PI3K/AKT (Chan et al., *Mama Can. Res. Treat.* 91:187 (2005), Woods Ignatoski et al., *Brit. J. Cancer* 82:666 (2000), Nagata et al., *Cancer Cell* 6:117 (2004)).

Uma variedade de malignidades humanas expressam mutações na actividade ou níveis aumentados de Her1/EGFR e uma série de inibidores de anticorpos e células pequenas tem sido desenvolvido contra esta tirosina-quinase receptora incluindo tarceva, gefitinib e erbitux. Contudo, embora inibidores de EGFR demonstrem actividade anti-tumoral em certos tumores humanos (e.g., NSCLC), eles falham em



aumentar a sobrevivência total dos pacientes em todos os pacientes com tumores que expressam EGFR. Isto pode ser racionalizado pelo facto que muitos alvos a jusante de Her1/EGFR são mutados ou desregulados a altas frequências numa variedade de malignidades, incluindo a via PI3K/Akt. Por exemplo, gefitinib inibe o crescimento de uma linha celular de adenocarcinoma em ensaios *in vitro*. Não obstante, podem ser seleccionados sub- clones destas linhas celulares que são resistentes a gefitinib que demonstram activação aumentada da via PI3/Akt. A infra-regulação ou inibição desta via torna os sub- clones resistentes sensíveis a gefitinib (Kokubo et al., Brit. J. Cancer 92:1711 (2005)). Para além disso, num modelo *in vitro* de cancro da mama com uma linha celular que acolhe uma mutação PTEN e sobre-expressa inibição de EGFR tanto da via PI3K/Akt como EGFR produziu-se um efeito sinérgico (She et al., Cancer Cell 8:287-297(2005)). Estes resultados indicam que a combinação de gefitinib e inibidores da via PI3K/Akt poderia ser uma estratégia terapêutica atractiva no cancro.

A combinação de AEE778 (um inibidor de Her-2/neu/ErbB2, VEGFR e EGFR) e RAD001 (um inibidor de mTOR, um alvo a jusante de Akt) produziu eficácia combinada maior que cada agente isoladamente num modelo de xenoenxerto de glioblastoma (Goudar et al., Mol. Cancer. Ther. 4:101-112 (2005)).

Anti-estrogénios, tal como tamoxifeno, inibem o

crescimento de cancro da mama através de indução da interrupção do ciclo celular que requer a acção do inibidor do ciclo celular p27Kip. Recentemente, foi mostrado que a activação da via Quinase Ras-Raf-MAP altera o estado de fosforilação p27Kip de modo que a sua actividade inibidora em interromper o ciclo celular é atenuada, contribuindo deste modo para resistência a anti-estrogénio (Donovan, et al, J. Biol. Chem. 276:40888, 2001). Tal como relatado por Donovan et al., a inibição de sinalização de MAPK através de tratamento com inibidor de MEK reverteu o estado de fosforilação aberrante de p27 em linhas celulares de cancro da mama refractárias a hormonas e fazendo deste modo que a sensibilidade a hormonas seja restaurada. De modo semelhante, a fosforilação de p27Kip por Akt também anula o seu papel de interromper o ciclo celular (Viglietto et al., Nat Med. 8:1145 (2002)). Consequentemente, num aspecto, os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados no tratamento de cancros dependentes de hormonas, tais como cancros da mama e da próstata, para reverter a resistência a hormonas comumente vista nestes cancros com agentes anticancerosos convencionais.

Em cancros hematológicos, tal como leucemia mielóide crónica (CML), a translocação cromossómica é responsável pela tirosina-quinase BCR-Abl constitutivamente activada. Os pacientes sofredores respondem a imatinib, um inibidor de tirosina-quinase de molécula pequena, como resultado da inibição da actividade de quinase Abl. Contudo, muitos pacientes com doença em estágio avançado

respondem a imatinib inicialmente, mas em seguida têm recaída mais tarde devido a mutações que conferem resistência no domínio quinase Abl. Estudos *in vitro* demonstraram que BCR-Abl emprega a via da quinase Ras-Raf para provocar os seus efeitos. Para além disso, a inibição de mais do que uma quinase na mesma via proporciona protecção adicional contra mutações que conferem resistência. Consequentemente, noutro aspecto da invenção, os compostos de fórmula (I) são utilizados em combinação com pelo menos um agente adicional, tal como Gleevec®, no tratamento de cancros hematológicos, tal como leucemia mieloide crónica (CML), para reverter ou prevenir resistência a pelo menos um agente adicional.

Devido ao facto da activação da via PI3K/Akt conduzir à sobrevivência celular, a inibição da via em combinação com terapias que conduzam à apoptose em células cancerosas, incluindo radioterapia e quimioterapia, resultará em respostas melhoradas (Ghobrial et al., CA Cancer J. Clin 55:178-194 (2005)). Como exemplo, a combinação de inibidor de quinase PI3 com carboplatina demonstrou efeitos sinérgicos tanto em ensaios de proliferação e apoptose *in vitro* como em eficácia tumoral *in vivo* num modelo de xenografto de cancro ovariano (Westfall e Skinner, Mol. Cancer Ther 4:1764-1771 (2005)).

Para além do cancro e doenças proliferativas, têm-se acumulado provas de que inibidores da Classe 1A e 1B quinases PI3 seriam terapeuticamente úteis noutras áreas de

doenças. A inibição de p110 $\alpha$ , um produto de isoforma PI3K do gene PIK3CB, mostrou estar envolvida em ativação de plaquetas induzida por corte (Jackson et al., *Nature Medicine* 11:507-514 (2005)). Deste modo, um inibidor de PI3K que inibe p110 $\alpha$  poderia ser útil como agente único ou em combinação em terapia anti-trombótica. A isoforma p110 $\alpha$ , o produto do gene PIK3CB, é importante na função e diferenciação das células B (Clayton et al., *J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002)), T-cell dependent and independent antigen responses (Jou et al., *Mol. Cell. Biol.* 22:8580-8590 (2002)) e diferenciação de mastócitos (Ali et al., *Nature* 431:1007-1011 (2004)). Deste modo, é expectável que inibidores de p110 $\alpha$  possam ser úteis no tratamento de doenças autoimunitárias e asma dirigidas por células B. Finalmente, a inibição de p110 $\alpha$ , o produto isoforma do gene PIK3CB, resulta em resposta reduzida a células T, mas não B (Reif et al., *J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004)) e sua inibição demonstra eficácia em modelos animais de doenças autoimunitárias (Camps et al., *Nature Medicine* 11:936-943 (2005), Barber et al., *Nature Medicine* 11:933-935 (2005)).

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto inibidor de PI3K (e.g., um composto de fórmulas (I)-(III)) juntamente com um suporte farmacêuticamente aceitável adequado para administração a um ser humano ou animal, quer sozinho quer juntamente com outros agentes anticancerosos.

Numa forma de realização, a presente invenção

proporciona compostos para utilização em métodos de tratamento de seres humanos ou animais sofrendo de uma doença proliferativa celular, tal como cancro. A presente invenção proporciona compostos para utilização em métodos de tratamento de uma ser humano ou animal com necessidade de tal tratamento, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto inibidor de P13K (e.g., um composto de fórmulas (I)-(III)), quer sozinho quer em combinação com outros agentes anticancerosos.

Em particular, as composições serão formuladas conjuntamente como uma terapia de combinação ou administradas separadamente. Agentes anticancerosos para utilização com a invenção incluem, mas não estão limitados a, um ou mais dos seguintes a seguir apresentados:

#### **A. Inibidores de Quinase**

Inibidores de quinase para utilização como agentes anticancerosos em conjunção com as composições da presente invenção incluem inibidores do Receptor de quinases do Factor de Crescimento Epidérmico (EGFR) tais como quinazolininas de molécula pequena, por exemplo gefitinib (US 5457105, US 5616582, e US 5770599), ZD-6474 (WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, US 5,747,498 e WO 96/30347), e lapatinib (US 6,727,256 e WO 02/02552); inibidores de quinase de Receptor do Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGFR), incluindo SU-11248 (WO

01/60814), SU 5416 (US 5,883,113 e WO 99/61422), SU 6668 (US 5,883,113 e WO 99/61422), CHIR-258 (US 6,605,617 e US 6,774,237), vatalanib ou PTK-787 (US 6,258,812), VEOF-Trap (WO 02/57423), B43-Genisteína (WO-09606116), fenretinida (ácido retinóico p-hidroxifenilalanina) (US 4,323,581), IM-862 (WO 02/62826), bevacizumab ou Avastin® (WO 94/10202), KRN-951, 3-[5-(metilsulfonilpiperadina metil)-indolil]-quinolona, AG-13736 e AG-13925, pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazinas, ZK-304709, Veglin®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (US 5,621,100), Cand5 (WO 04/09769); Erb2 inibidores de tirosina-quinase tal como pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab, e rituximab; inibidores de proteína-quinase Akt, tal como RX-0201; inibidores de Proteína-Quinase C (PKC), tal como LY-317615 (WO 95/17182), e perifosina (US 2003171303); Raf/Map/MEK/Ras inibidores de quinase incluindo sorafenib (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LEraFAON, BMS-354825 AMG-548, e outros revelados em WO 03/82272; inibidores de quinase de Receptor de Factor de Crescimento de Fibroblastos (FGFR); inibidores de Quinase (CDK) dependente de células, incluindo CYC-202 ou roscovitina (WO 97/20842 e WO 99/02162); inibidores de quinase de Receptor de Factor de Crescimento derivado de Plaquetas (PGFR) tal como CHIR-258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 e SU6668; e inibidores de quinase Bcr-Abl e proteínas de fusão tais como STI-571 ou Gleevec® (imatinib).

### **B. Anti-Estrogénios**

Agentes direccionados para estrogénio para

utilização em terapia anticancerosa em conjunção com as composições da presente invenção incluem Moduladores de Receptores de Estrogénio Selectivos (SERMs) incluindo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno; inibidores de aromatase incluindo Arimidex® ou anastrozole; Infra-reguladores de Receptores de Estrogénio (ERDs) incluindo Faslodex® ou fulvestrant.

### ***C. Anti-Androgénios***

Agentes direccionados para androgénio para utilização em terapia anticancerosa em conjunção com as composições da presente invenção incluem flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutethamida, cetoconazole, e corticosteróides.

### ***D. Outros inibidores***

Outros inibidores para utilização como agentes anticancerosos em conjunção com as composições da presente invenção incluem inibidores de proteína farnesil transferase incluindo tipifarnib ou R-115777 (US 2003134846 e WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409, e FTI-277; inibidores de topoisomerase incluindo merbarona e diflomotecano (BN-80915); inibidores de proteína cinesina de eixo mitótico (KSP) incluindo SB-743921 e MKI-833; moduladores de protease tais como bortezomib ou Velcade® (US 5,780,454), XL-784; e inibidores de ciclooxigenase 2 (COX-2) incluindo fármacos não esteroidais anti-inflamatórios I (NSAIDs).

***E. Fármacos quimioterapêuticos para o cancro***

Agentes quimioterapêuticos particulares para o cancro para utilização como agentes anticancerosos em conjugação com as composições da presente invenção incluem anastrozole (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), injeção de busulfano (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatina (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucil (Leukeran®), cisplatina (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytosan® ou Neosar®), citarabina, citosina arabinósido (Cytosar-U®), injeção de lipossomas de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), hidrocloreto de daunorubicina (Cerubidina®), injeção de lipossomas citrato de daunorubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), hidrocloreto de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracil (Acrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxiureia (Hydrea®), Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecano (Camptosar®), L-asparaginase (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalano (Alqueran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Follex®), mitoxantrona (Novantrone®), milotarg, paclitaxel (Taxol®), fénix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, implante de polifeprosano 20 com carmustina (Gliadel®), citrato de



tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), hidrocloreto de topotecano para injeção (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), e vinorelbina (Navelbine®).

#### ***F. Agentes de Alquilação***

Agentes de alquilação para utilização em conjunção com as composições da presente invenção para terapias anticancerosas incluem VNP-40101M ou cloretizina, oxaliplatina (US 4,169,846, WO 03/24978 e WO 03/04505), glufosfamida, mafosfamida, etopofos (US 5,041,424), prednimustina; treosulfano; busulfano; irofluveno (acilfluveno); penclomedina; pirazoloacridina (PD-115934); 06-benzilguanina; decitabina (5-aza-2-desoxicitidina); brostalicina; mitomicina C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomida; trabectedina (US 5,478,932); AP-5280 (formulação Platinato de Cisplatina); porfiromicina; e clearazida (mecloretamina).

#### ***G. Agentes Quelantes***

Agentes quelantes para utilização em conjunção com as composições da presente invenção para terapias anticancerosas incluem tetratiomolibdato (WO 01/60814); RP-697; Chimeric T84,66 (cT84,66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; e bleomicina facultativamente em combinação com electroporação (EPT).

**H. Modificadores de Resposta Biológica**

Modificadores de resposta biológica, tal como imunomoduladores, para utilização em conjunção com as composições da presente invenção para terapias anticancerosas incluem estaurosprina e seus análogos macrocíclicos, incluindo UCN-01, CEP-701 e midoestaurina (ver WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 e WO 88/07045); esqualamina (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 e US 6,025,387); alemtuzumab; interferões (e.g. IFN-a, IFN-b etc.); interleucinas, especificamente IL-2 ou aldesleucina assim como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, e seus variantes biológicos activos tendo sequências de aminoácidos mais do que 70% da sequência humana nativa; altretamina (Hexalen®); SU 101 ou leflunomida (WO 04/06834 e US 6,331,555); imidazoquinolinas tal como resiquimod e imiquimod (US 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944, e 5,525,612); e SMIPs, incluindo benzazoles, antraquinonas, tio-semicarbazonas, e tryptantrinas (WO 04/87153, WO 04/64759, e WO 04/60308).

**I. Vacinas para o Cancro:**

Vacinas para o cancro para utilização em conjunção com as composições da presente invenção incluem

Avicine® (Tetrahedron Letters 26, 1974 2269-70); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn-KLH); Vacinas para Melanoma; série GI-4000 (GI-4014, GI-4015, e GI-4016), que é dirigida para cinco mutações na proteína Ras; GlioVax-1; MeIaVax; Advexin® ou INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, codificadora de HPV-16 E7; vacina MAGE-3 ou M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, que estimula células T específicas para tumores; vacina par o cancro GM-CSF; e vacinas à base de monocitogenes à base de Listeria.

***J. Terapia Anti-sentido:***

Agentes anticancerosos para utilização em conjunção com as composições da presente invenção incluem também composições anti-sentido, tais como AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 e AP-11014 (oligonucleótidos anti-sentido específicos de TGF-beta2); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarseno (WO 97/29780); GTI-2040 (oligo anti-sentido de mRNA de ribonucleótido R2-reductase) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); oligodesoxinucleótidos anti-sentido c-Raf encapsulados em lipossomas (LErafAON) (WO 98/43095); e Sirna-027 (VEGFR-1 mRNA de direcionamento terapêutico à base de RNAi).

Os compostos da invenção pode também ser combinados numa composição farmacêutica com substâncias fármacos broncodilatadores ou anti-histamínicos. Tais brometo de incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, e

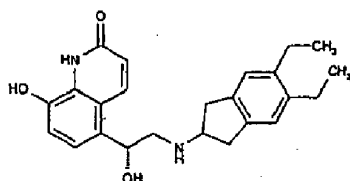
brometo de tiotrópio, e agonistas de  $\beta$ -2-adrenoreceptores tais como salbutamol, terbutalina, salmeterol e, especialmente, formoterol. Substâncias fármacos anti-histamínicos para co-terapia incluem hidrocloreto de cetirizina, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenidramina e hidrocloreto de fexofenadina.

A eficácia de um agente da invenção na inibição de condições inflamatórias, por exemplo em doenças inflamatórias das vias respiratórias, podem ser demonstradas num modelo animal, e.g. um modelo de ratinho ou de ratazana, de inflamação das vias respiratórias ou outras condições inflamatórias, por exemplo por exemplo tal como descrito por Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; e Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Os agentes da invenção são também úteis as agentes co-terapêuticos para utilização em combinação com outras substâncias fármacos tais como substâncias fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores ou anti-histamínicos, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias respiratórias tais como aquelas aqui atrás mencionadas, por exemplo como potenciadores de actividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de redução da dosagem requerida ou de efeitos secundários potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com a outra substância fármaco numa composição

farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou depois da outra substância fármaco. Conseqüentemente a invenção inclui uma combinação de um agente da invenção tal como aqui anteriormente descrito com uma substância fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico, estando o agente da invenção e a referida substância fármaco na mesma ou diferente composição farmacêutica. Tais fármacos anti-inflamatórios incluem esteróides, em particular glucocorticosteróides tais como budesonide, beclametasona, fluticasona, ciclesonida ou mometasona, antagonistas de LTB<sub>4</sub> tais como aqueles descritos em US5451700, antagonistas de LTD<sub>4</sub> tais como montelucaste e zafirlucaste, agonistas de receptores de dopamina tais como cabergolina, bromocriptina, ropinirole e 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona e seus sais farmacêuticamente aceitáveis (em que o hidrocloreto é Viozan<sup>®</sup> - AstraZeneca), e inibidores de PDE4 tais como Ariflo<sup>®</sup> (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma) e PD189659 (Parke-Davis). Tais fármacos broncodilatadores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio e brometo de tiotrópio, e agonistas de beta-2 adrenoceptores tais como salbutamol, terbutalina, salmeterol e, especialmente, formoterol e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e compostos (em forma livre ou de sal ou de solvato) de fórmula I da publicação de patente Internacional PCT No. WO

00/75114, documento esse que é aqui incorporado por referência, preferencialmente compostos dos seus Exemplos, especialmente um composto de fórmula



e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Substâncias fármacos anti-histamínicos para co-terapia incluem hidrocloreto de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e hidrocloreto de fexofenadina. Combinações de agentes da invenção e esteróides, agonistas beta-2, inibidores de PDE4 ou antagonistas de LTD4 podem ser utilizados, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina ou antagonistas de LTB4 podem ser utilizados, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, e.g. CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5 tais como antagonistas da Schering-Plough SC-351125,

SCH-55700 e SCH-D, antagonistas de Takeda tal como cloreto de N-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), e antagonistas CCR-5 descritos em US 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicação 8), e WO 00/66559 (particularmente reivindicação 9).

Os compostos da invenção pode também ser combinados numa composição farmacêutica com compostos que são úteis para o tratamento de uma doença trombolítica, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, etc., (e.g., aspirina, estreptoquinase, activador de plaminogénio de tecido, uroquinase, anticoagulantes, fármacos antiplaquetários (e.g., PLAVIX; bissulfato de clopidogrel), uma estatina (e.g., LIPITOR ou Atorvastatina cálcica), ZOCOR (Simvastatina), CRESTOR (Rosuvastatina), etc.), um Beta-bloqueador (e.g., Atenolol), NORVASC (besilato de amlodipina), e um inibidor de ACE (e.g., lisinopril).

Os compostos da invenção pode também ser combinados numa composição farmacêutica com compostos que são úteis para o tratamento com agentes anti-hipertensão tais como, inibidores de ACE, agentes para baixar os lípidos tais como estatinas, LIPITOR (Atorvastatina cálcica), bloqueadores de canais de cálcio tal como NORVASC (besilato de amlodipina). Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados em combinação com fibratos, beta-bloqueadores, inibidores de NEPI, antagonistas de receptores de Angiotensina-2 e inibidores de agregação de plaquetas.

Para o tratamento de doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatóide, os compostos da invenção podem ser combinados com agentes tais como inibidores de TNF- $\alpha$  tais como anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  (tais como REMICADE, CDP-870) e D2E7 (HUMIRA) e moléculas de fusão imunoglobulina receptoras de TNF (tal como ENBREL), inibidores de IL-1, antagonistas de receptores ou IL-IR $\alpha$  solúvel (e.g. inibidores de KINERET ou ICE), agentes anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDS), piroxicamo, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas, fenilbutazona, aspirina, inibidores COX-2 (tais como CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib)), inibidores de metaloprotease (preferencialmente inibidores selectivos de MMP-13), inibidores de p2x7,  $\alpha$ -inibidores, NEUROTIN, pregabalina, metotrexato de dose baixa, leflunomida, hidroxixloroquina, d-penicilamina, auranofina ou ouro parentérico ou oral.

Os compostos da invenção podem também ser utilizados em combinação com os agentes terapêuticos existentes para o tratamento de osteoartrite. Agentes adequados para ser utilizados em combinação incluem agentes anti-inflamatórios não esteroidais padrão (doravante NSAID) tais como piroxicamo, diclofenac, ácidos propiônicos tais como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salici-



latos tal como aspirina, inibidores COX-2 tais como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib e etoricoxib, analgésicos e terapias intraarticulares tal como corticosteróides e ácidos hialurónicos tais como hialgan e sinvisc.

Os compostos da invenção podem também ser utilizados em combinação com agentes antivirais tais como Viracept, AZT, aciclovir e famciclovir, e compostos anti-sépticos tal como Valant.

Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados em combinação com agentes para CNS tais como antidepressivos (sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tal como deprenili, L-dopa, Requip, Mirapex, inibidores de MAOB tais como selegina e rasagilina, inibidores de comP, tal como Tasmar, inibidores A-2, inibidores da reabsorção de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina, e inibidores de óxido nítrico sintase neuronal), e fármacos anti-Alzheimer tais como donepezil, tacrina, inibidores, NEUROTIN, pregabalina, inibidores COX-2, propentofilina ou metrifonato.

Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados em combinação com agentes para a osteoporose tais como EVISTA (hidroclorato de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno ou fosomax e agentes imunossupressores tais como FK-506 e rapamicina.

Noutro aspecto da invenção, são proporcionados

estojos ("kits") que incluem um ou mais compostos da invenção. Estojos ("Kits") representativos incluem um composto inibidor de PI3K da invenção (e.g., um composto de fórmulas (I)-(III) e instruções da embalagem ou outra rotulagem incluindo directivas para tratamento de uma doença proliferativa celular por meio de administração de uma quantidade do composto inibidora de PI3K.

As definições que se seguem são proporcionados para melhor compreender a invenção.

"Alquilo" diz respeito a grupos alquilo que não contêm heteroátomos. Deste modo a frase inclui grupos alquilo de cadeia linear tais como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo e semelhantes. A frase inclui também isómeros de cadeia ramificada de grupos alquilo de cadeia linear, incluindo, mas não limitados a, os seguintes que são proporcionados a título de exemplo:  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , e outros. Deste modo a frase "grupos alquilo" inclui grupos alquilo primários, grupos alquilo secundários, e grupos alquilo terciários. Grupos alquilo preferidos incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono ou 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquilenos" diz respeito aos mesmos resíduos que os referidos anteriormente para "alquilo," mas tendo dois pontos de ligação. Grupos alquilenos exemplificativos incluem etileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), propileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), dimetilpropileno ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ), e ciclo-hexilpropileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$ ).

"Alquenilos" diz respeito a grupos de cadeia linear, ramificada, ou cíclica de 2 a cerca de 20 átomos de carbono tal como aqueles descritos com respeito a grupos alquilo tal como anteriormente descrito, excepto tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos incluem, mas não estão limitados a vinilo,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , ciclo-hexenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexadienilo, butadienilo, pentadienilo, e hexadienilo entre outros. Grupos alqueno preferidos incluem grupos alqueno de cadeia linear e ramificada e grupos alqueno cíclicos tendo 2 a 12 átomos de carbono ou 2 a 6 átomos de carbono.

"Alquinilos" diz respeito a grupos de cadeia linear, ramificada, ou cíclica de 2 a cerca de 20 átomos de carbono tal como aqueles descritos com respeito a grupos alquilo tal como anteriormente descrito, excepto tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Exemplos incluem, mas não estão limitados a  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ ,  $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ , e  $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  entre outros. Grupos alquino preferidos incluem grupos alqui-

nilo de cadeia linear e ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono ou 2 a 6 átomos de carbono.

Os grupos alquilo, alqueno, e alquino podem estar substituídos. "Alquilo substituído" diz respeito a um grupo alquilo tal como anteriormente descrito no qual uma ou mais ligações a um carbono(s) ou hidrogénio(s) são substituídas por uma ligação a não-hidrogénio e não-átomos de carbono tal como, mas não limitado a, um átomo de halogéneo tal como F, Cl, Br, e I; um átomo de oxigénio em grupos tais como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos sulfureto de alquilo e arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, e grupos sulfóxido; um átomo de azoto em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, grupos e triarilsililo; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Grupos alquilo substituído também incluem grupos nos quais uma ou mais ligações a um átomo de carbono(s) ou hidrogénio(s) é substituída por uma ligação de ordem superior (e.g., uma ligação dupla ou tripla) a um heteroátomo tal como oxigénio em grupos oxo, carbonilo, carboxilo, e éster; azoto em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilos. Grupos alquilo substituído incluem ainda grupos alquilo nos quais um ou mais ligações a um átomo(s) de carbono(s) ou hidrogénio(s) é substituída por uma ligação a um grupo arilo, heteroarilo, hetero-

ciclilo, ou cicloalquilo. Grupos alquilo substituído preferidos incluem, entre outros, grupos alquilo nos quais um ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogénio é/são substituídas por uma ou mais ligações a um grupo fluoro, cloro, ou bromo. Outro grupo alquilo substituído preferido é o grupo trifluorometilo e outros grupos alquilo que contêm o grupo trifluorometilo. Outros grupos alquilo substituído preferidos incluem aqueles em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de oxigénio de tal modo que o grupo alquilo substituído contenha um grupo hidroxilo, alcoxi, ou ariloxi. Outros grupos alquilo substituído preferidos incluem grupos alquilo que têm uma amina, ou um grupo alquilo substituído ou insubstituído-amina, dialquil-amina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterociclicilamina, di-heterociclicilamina, (alquil)(heterociclicil)amina, ou (aril)(heterociclicil)amina. Ainda outros grupos alquilo substituído preferidos incluem aqueles em que um ou mais ligações a um átomo(s) carbono(s) ou hidrogénio(s) é substituída por uma ligação a um grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, ou cicloalquilo. Exemplos de alquilo substituído são:  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ . Exemplos de substituintes de alquilo substituído são:  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{HSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , Halo.

"Alquenilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos alquenilo que grupos alquilo substituído tinham com respeito a grupos alquilo insubstituídos. Um grupo alquenilo substituído inclui grupos alquenilo nos quais um átomo não-carbono ou não-hidrogénio está ligado a um carbono duplamente ligado a outro carbono e aqueles em que um dos átomos não-carbono ou não-hidrogénio está ligado a um carbono não envolvido na ligação dupla a outro carbono.

"Alquinilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos alquinilo que grupos alquilo substituído tinham com respeito a grupos alquilo insubstituídos. Um grupo alquinilo substituído inclui grupos alquinilo nos quais um átomo não-carbono ou não-hidrogénio está ligado a um carbono triplamente ligado a outro carbono e aqueles em que um átomo não-carbono ou não-hidrogénio está ligado a um carbono não envolvido numa ligação tripla a outro carbono.

"Alcoxi" diz respeito a RO- em que R representa alquilo. Exemplos representativos de grupos alcoxi incluem metoxi, etoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, e semelhantes.

"Halogéneo" ou "halo" diz respeito a grupos cloro, bromo, fluoro, e iodo. O termo "haloalquilo" diz respeito a um radical alquilo substituído com um ou mais átomos de halogéneo. O termo "haloalcoxi" diz respeito a um radical alcoxi substituído com um ou mais átomos de halogéneo.

"Amino" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-NH}_2$ . O termo "alquilamino" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-NRR}'$  onde R representa alquilo e R' representa hidrogénio ou alquilo. O termo "arilamino" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-NRR}'$  onde R representa arilo e R' representa hidrogénio, alquilo, ou arilo. O termo "aralquilamino" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-NRR}'$  onde R representa aralquilo e R' representa hidrogénio, alquilo, arilo, ou aralquilo.

"Alcoxialquilo" diz respeito ao grupo  $\text{-alk}_1\text{-O-alk}_2$  onde  $\text{alk}_1$  representa alquilo ou alqueno, e  $\text{alk}_2$  representa alquilo ou alqueno. O termo "ariloxialquilo" diz respeito ao grupo  $\text{-alquil-O-arilo}$ . O termo "aralcoxialquilo" diz respeito ao grupo  $\text{-alquilenil-O-aralquilo}$ .

"Alcoxialquilamino" diz respeito aqui ao grupo  $\text{NR-(alcoxialquil)}$ , onde R representa tipicamente hidrogénio, aralquilo, ou alquilo.

"Aminocarbonilo" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-C(O)-NH}_2$ . "Aminocarbonilo substituído" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-C(O)-NRR}'$  onde R representa alquilo e R' representa hidrogénio ou alquilo. O termo "arilaminocarbonilo" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-C(O)-NRR}'$  onde R representa arilo e R' representa hidrogénio, alquilo ou arilo. "Aralquilaminocarbonilo" diz respeito aqui ao grupo  $\text{-C(O)-NRR}'$  onde R representa aralquilo e R' representa hidrogénio, alquilo, arilo, ou aralquilo.

"Aminossulfonilo" diz respeito aqui ao grupo  $-S(O)_2-NH_2$ . "Aminossulfonilo substituído" diz respeito aqui ao grupo  $-S(O)_2-NRR'$  onde R representa alquilo e R' representa hidrogénio ou alquilo. O termo "aralquilaminossulfonilarilo" diz respeito aqui ao grupo  $-aril-S(O)_2-NH-aralquilo$ .

"Carbonilo" diz respeito ao grupo divalente  $-C(O)-$ .

"Carboniloxi" diz respeito geralmente ao grupo  $-C(O)-O$ . Tais grupos incluem ésteres,  $-C(O)-O-R$ , onde R representa alquilo, cicloalquilo, arilo, ou aralquilo. O termo "carboniloxicicloalquilo" diz respeito aqui geralmente tanto a um "carboniloxicarbocicloalquilo" como a um "carboniloxi-heterocicloalquilo," *i.e.*, onde R representa a carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo, respectivamente. O termo "arilcarboniloxi" diz respeito aqui ao grupo  $-C(O)-O-arilo$ , onde arilo é a mono- ou policíclico, carbocicloarilo ou heterocicloarilo. O termo "aralquilcarboniloxi" diz respeito aqui ao grupo  $-C(O)-O-aralquilo$ .

"Sulfonilo" diz respeito aqui ao grupo  $-SO_2-$ . "Alquilsulfonilo" diz respeito a um sulfonilo substituído da estrutura  $-SO_2R-$  na qual R representa alquilo. Grupos alquilsulfonilo empregues em compostos da presente invenção são tipicamente grupos alquilsulfonilo tendo de 1 a 6 átomos de carbono na sua estrutura principal. Deste modo,



grupos alquilsulfonilo típicos empregues em compostos da presente invenção incluem, por exemplo, metilsulfonilo (*i.e.*, onde R representa metilo), etilsulfonilo (*i.e.*, onde R representa etilo), propilsulfonilo (*i.e.*, onde R representa propilo), e semelhantes. O termo "arilsulfonilo" diz respeito aqui ao grupo  $-SO_2$ -arilo. O termo "aralquilsulfonilo" diz respeito aqui ao grupo  $-SO_2$ -aralquilo. O termo "sulfonamido" diz respeito aqui a  $-SO_2NH_2$ .

"Carbonilamino" diz respeito ao grupo divalente  $-NH-C(O)-$  no qual o átomo de hidrogénio do azoto da amida do carbonilamino grupo pode ser substituído por um grupo alquilo, arilo, ou aralquilo. Tais grupos incluem porções tais como ésteres carbamato ( $-NH-C(O)-O-R$ ) e amidas  $-NH-C(O)-R$ , onde R representa um alquilo de cadeia linear ou ramificada, cicloalquilo, ou arilo ou aralquilo. O termo "alquilcarbonilamino" diz respeito a alquilcarbonilamino onde R representa alquilo tendo de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na sua estrutura principal. O termo "arilcarbonilamino" diz respeito a grupo  $NH-C(O)-R$  onde R representa um arilo. De modo semelhante, o termo "aralquilcarbonilamino" diz respeito a um carbonilamino onde R representa aralquilo.

"Guanidino" ou "guanidilo" diz respeito a porções derivadas de guanidina,  $H_2N-C(=NH)-NH_2$ . Tais porções incluem aquelas ligadas no átomo de azoto que transportam uma ligação dupla formal (a posição "2" da guanidina, *e.g.*, diaminometilenoamino,  $(H_2N)_2C=NH-$ ) e aquelas ligadas a

cada um dos átomos de azoto que transportam uma ligação simples formal (as posições "1" e/ou "3" da guanidina, e.g.,  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ ). Os átomos de hidrogénio em qualquer dos azotos pode ser substituído com um substituinte adequado, tal como alquilo, arilo, ou aralquilo.

"Amidino" diz respeito às porções  $\text{R}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}'-$  (em que o radical está no azoto " $\text{N}^1$ ") e  $\text{R}(\text{NR}')\text{C}=\text{N}-$  (em que o radical está no azoto " $\text{N}^2$ "), onde R e R' podem ser hidrogénio, alquilo, arilo, ou aralquilo.

"Cicloalquilo" diz respeito a um substituinte alquilo mono- ou policíclico, heterocíclico ou carbocíclico. Grupos cicloalquilo representativos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, e ciclooctilo e tais anéis substituídos com grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada tal como anteriormente descrito. Substituintes cicloalquilo típicos têm de 3 a 8 átomos na estrutura principal (i.e., anel) em que cada átomo na estrutura principal é ou carbono ou um heteroátomo. O termo "heterocicloalquilo" diz respeito aqui a substituintes cicloalquilo que têm de 1 a 5, e mais tipicamente de 1 a 4 heteroátomos na estrutura em anel. Heteroátomos adequados empregues em compostos da presente invenção são azoto, oxigénio, e enxofre. Porções heterocicloalquilo representativas incluem, por exemplo, morfolino, piperazinilo, piperadinilo, e semelhantes. Grupos carbocicloalquilo são grupos cicloalquilo nos quais todos os átomos de anel são carbono. Quando utilizado com referência

a substituintes cicloalquilo, o termo "policíclico" diz respeito aqui a estruturas alquilo cíclicas fundidas ou não fundidas.

"Heterociclo substituído," "grupo heterocíclico", "heterociclo" ou "heterociclilo", tal como aqui utilizado diz respeito a qualquer anel de 3 ou 4 membros contendo um heteroátomo seleccionado a partir de azoto, oxigénio, e enxofre ou um anel de 5 ou 6 membros contendo de um a três heteroátomos seleccionados a partir do grupo constituído por azoto, oxigénio, ou enxofre; em que o anel de 5 membros tem 0-2 ligações duplas e o anel de 6 membros anel tem 0-3 ligações duplas; em que o átomo de azoto e enxofre pode ser facultativamente oxidado; em que os heteroátomos de azoto e enxofre podem ser facultativamente quarternizados; e incluindo qualquer grupo bicíclico no qual qualquer dos anéis heterocíclicos anteriores está fundido com um anel benzeno ou outro anel heterocíclico de 5 ou 6 membros independentemente anteriormente definido. Exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas não estão limitados a: anéis insaturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 4 átomos de azoto tais como, mas não limitados a pirrolilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, tetrazolilo, (e.g., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo); grupos heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 4 átomos de azoto tais como, mas não limitados a, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, quinolilo, indazolilo; anéis insaturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não limitados a, oxadiazolilo (e.g.,

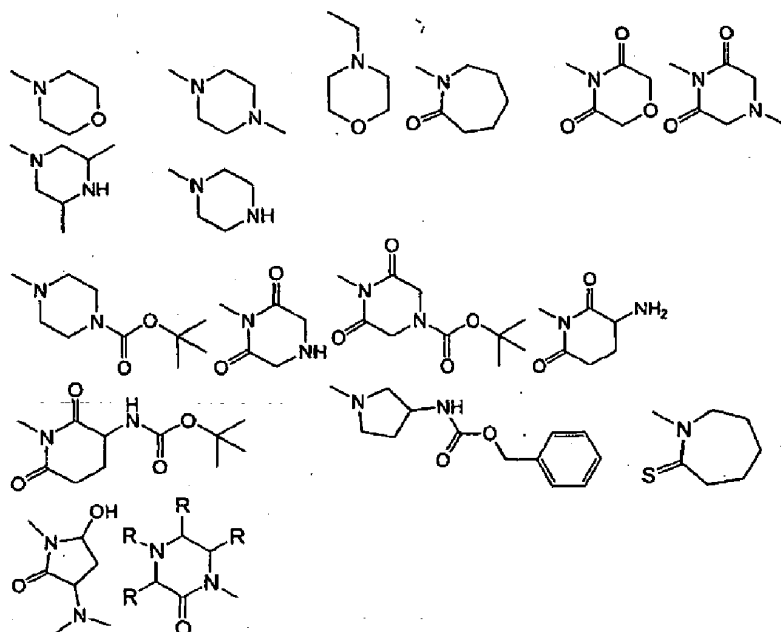
1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo); anéis saturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não limitados a, morfolinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (e.g., 2H-1,4-benzoxazinilo); anéis insaturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 3 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não limitados a, tiadiazolilo (e.g., 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,-tiadiazolilo); anéis saturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não limitadas a, tiazolodinilo; anéis saturados e insaturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de enxofre tais como, mas não limitados a, di-hidroditienilo, di-hidroditionilo, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano; anéis heterocíclicos insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não limitados a, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (e.g., 2H-1,4-benzotiazinilo), di-hidrobenzotiazinilo (e.g., 2H-3,4-di-hidrobenzotiazinilo), anéis insaturados de 3 a 8 membros contendo átomos de oxigénio tal como, mas não limitados a furilo; anéis heterocíclicos insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de oxigénio tal como benzodioxoilo (e.g., 1,3-benzodioxoilo); anéis insaturados de 3 a 8 membros contendo um átomo de oxigénio e 1 a 2 átomos de enxofre tal como, mas não limitados a, di-hidrooxatienilo; anéis saturados de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 2 átomos de enxofre

tal como 1,4-oxatiano; anéis insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de enxofre tal como benzoditienilo; e anéis heterocíclicos insaturados condensados contendo um átomo de oxigénio e 1 a 2 átomos de oxigénio tal como benzoxatienilo. Heterociclos preferidos incluem, por exemplo: diazapinilo, pirrilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazoilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azetidino, N-metilazetidino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolino, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolino, isoquinolino, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo, e benzotienilo. Os grupos heterociclilo também incluem aqueles descritos anteriormente nos quais um ou mais átomos de S no anel está duplamente ligado a um ou dois átomos de oxigénio (sulfóxidos e sulfonas). Por exemplo, grupos heterociclilo incluem tetra-hidrotiofeno, óxido de tetra-hidrotiofeno, e 1,1-dióxido de tetra-hidrotiofeno. Grupos heterociclilo preferidos contêm 5 ou 6 membros de anel. Os grupos heterociclilo mais preferidos incluem piperazina, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, tiomorfolina, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, quinucliclina, e tetra-hidrofurano.

As porções heterocíclicas podem ser insubstituídas ou monossubstituídas ou dissusbtituídas com vários substituintes independentemente seleccionados a partir de

hidroxi, halo, oxo (C=O), alquilimino (RN=, em que R representa um grupo alquilo ou alcoxi), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo, cicloalquilo ou haloalquilo. "Heterociclilo insubstituído" inclui anéis heterocíclicos condensados tal como benzimidazolilo, não inclui grupos heterociclilo que têm outros grupos tais como grupos alquilo ou halo ligados a um dos membros de anel como compostos tal como 2-metilbenzimidazolilo são grupos heterociclilo substituídos.

Os grupos heterocíclicos podem ser ligados em várias posições como será evidente para os especialistas em técnicas de química orgânica e medicinal em conjunção com o aqui revelado.



onde R representa H ou um substituinte heterocíclica, tal como aqui descrito.

Heterocíclicos representativos incluem, por exemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidínilo, tiazolilo, furanilo, triazolilo benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, naftpiridinilo, indazolilo, e quinolizínilo.

"Arilo" diz respeito a grupos aromáticos monocíclicos e policíclicos facultativamente substituídos tendo de 3 a 14 átomos de carbono ou heteroátomos na estrutura principal, e inclui tanto grupos arilo carbocíclicos como grupos arilo heterocíclicos. O termo diz respeito a, não está limitado a, grupos tais como fenilo, bifenilo, antracênilo, naftenilo a título de exemplo. Grupos arilo carbocíclicos são grupos arilo nos quais todos os átomos de anel no anel aromático são carbono. O termo "heteroarilo" diz respeito aqui a grupos arilo tendo de 1 a 4 heteroátomos como átomos de anel num anel aromático em que os restantes átomos de anel são átomos de carbono.

"Arilo insubstituído" inclui grupos contendo anéis condensados tal como naftaleno. Não inclui grupos arilo que têm outros grupos tais como grupos alquilo ou halo ligados a um dos membros de anel, como grupos arilo tal como tolilo são aqui considerados como sendo grupos arilo substituídos tal como descrito a seguir. Um arilo grupo insubstituído preferido é fenilo. Grupos arilo insubstituídos podem estar ligados a um ou mais átomo(s) de

carbono, átomo(s) de oxigênio, átomos de azoto(s), e/ou átomo(s) de enxofre no composto progenitor, todavia.

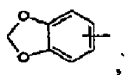
"Grupo arilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos arilo insubstituídos que grupos alquilo substituído tinham com respeito a grupos alquilo insubstituídos. Contudo, um grupo arilo substituído inclui também grupos arilo nos quais um dos carbonos aromáticos está ligado a um dos átomos não-carbono ou não-hidrogênio anteriormente descritos e inclui também grupos arilo nos quais um ou mais carbonos aromáticos do grupo arilo está ligado a um grupo alquilo, alquenilo, ou alquinilo substituído e/ou insubstituído tal como aqui definido. Isto inclui arranjos de ligação em que dois átomos de carbono de um grupo arilo são ligados a dois átomos de um grupo alquilo, alquenilo, ou alquinilo de modo a definir um sistema de anéis fundidos (e.g., di-hidronaftilo ou tetra-hidronaftilo). Deste modo, a frase "arilo substituído" inclui, não está limitado a, tolilo e hidroxifenilo entre outros.

"Heteroarilo substituído" tal como aqui utilizado diz respeito a um grupo heteroarilo tal como aqui definido substituído por uma substituição independente de um, dois ou três dos átomos de hidrogênio com Cl, Br, F, I, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi substituído com arilo, haloalquilo, tioalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, nitro, carboxaldeído, carboxi, alcoxycarbonilo e carboxamida. Para além disso, qualquer um



substituente pode ser um grupo arilo, heteroarilo, ou heterocicloalquilo.

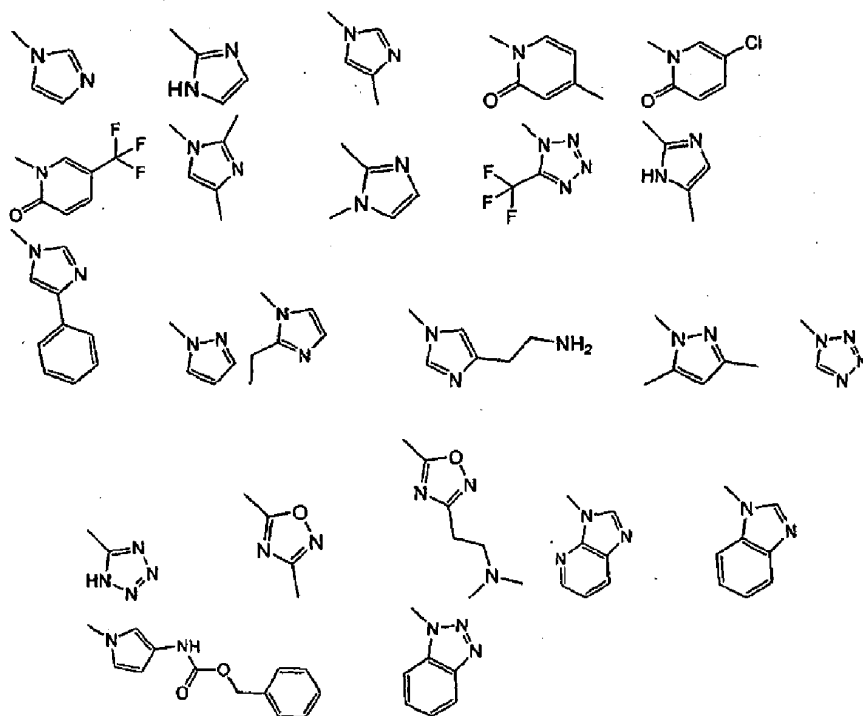
Quando utilizado com referência a substituintes arilo, o termo "arilo policíclico" diz respeito aqui a estruturas cíclicas fundidas ou não fundidas nas quais pelo menos um estrutura cíclica é aromática, tal como, por exemplo, benzodioxole (que tem uma estrutura heterocíclica fundida com um grupo fenilo, *i.e.*,



,) naftilo, e semelhantes. Porções arilo ou heteroarilo exemplificativas empregues como substituintes em compostos da presente invenção incluem fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, purinilo, naftilo, benzotiazolilo, benzopiridilo, e benzimidazolilo, e semelhantes.

"Aralquilo" ou "arilalquilo" diz respeito a um grupo alquilo substituído com um grupo arilo. Tipicamente, grupos aralquilo empregues em compostos da presente invenção têm de 1 a 6 átomos de carbono incorporados na porção alquilo do grupo aralquilo. Grupos aralquilo adequados empregues em compostos da presente invenção incluem, por exemplo, benzilo, picolilo, e semelhantes.

Grupos heteroarilo representativos incluem, por exemplo, os mostrados a seguir. Estes grupos heteroarilo podem ser adicionalmente substituídos e podem ser ligados em várias posições como será evidente para os especialistas em técnicas de química orgânica e medicinal em conjunção com o aqui revelado.



Heteroarilos representativos incluem, por exemplo, imidazolilo, piridilo, tiazolilo, triazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, e benzoxazolilo.

"Biarilo" diz respeito a um grupo ou substituinte ao qual dois grupos arilo, que não estejam condensados um com o outro, são ligados. Compostos biarilo exemplificativos incluem, por exemplo, fenilbenzeno, difenildiazeno,

4-metiltio-1-fenilbenzeno, fenoxibenzeno, (2-feniletinil)-benzeno, difenil-cetona, (4-fenilbuta-1,3-diinil)benzeno, fenilbenzilamina, (fenilmetoxi)benzeno, e semelhantes. Grupos biarilo facultativamente substituídos preferidos incluem: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil)-fenil]acetamida, 1,4-difenilbenzeno, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-[benzilamino]-acetamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 2-amino-N-[4-(2-fenil-etinil)fenil]acetamida, 2-(ciclopropilamino)-N-[4-(2-feniletinil)-fenil]-acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[(2-metil-propil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 5-fenil-2H-benzo-[d]1,3-dioxoleno, 2-cloro-1-metoxi-4-fenilbenzeno, 2-[(imidazolilmetil)-anilino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 4-fenil-1-fenoxibenzeno, N-(2-aminoetil)-[4-(2-feniletinil)fenil]carboxamida, 2-[[4-fluorofenil)metil]-amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[[4-metilfenil)metil]amino]-N-[4-(2-fenil-etinil)fenil]-acetamida, 4-fenil-1-(trifluorometil)benzeno, 1-butil-4-fenilbenzeno, 2-(ciclo-hexilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(etilmetil-amino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(butilamino)-N-[4-(2-fenil-etinil)-fenil]-acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(4-piridilamino)-acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(quinuclidin-3-il-amino)acetamida, N-[4-(2-fenil-etinil)fenil]pirrolidin-2-ilcarboxamida, 2-amino-3-metil-N-[4-(2-fenil-etinil)-fenil]butanamida, 4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenilamina, 2-(dimetil-amino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)-fenil]-acetamida, 4-etil-1-fenilbenzeno, 1-[4-(2-fenil-etinil)-

fenil]ethan-1-ona, N-(1-carbamoil-2-hidroxiopropil)[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)-fenil]-carbox-amida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 4-metoxifenil fenil-cetona, fenil-N-benzamida, (tert-butoxi)-N-[(4-fenilfenil)-metil]-carboxamida, ácido 2-(3-fenil-fenoxi)etano-hidroxiâmico, propanoato de 3-fenilfenilo, 1-(4-etoxifenil)-4-metoxibenzeno, e [4-(2-feniletinil)fenil]pirrole.

"Heteroarilarilo" diz respeito a um grupo biarilo onde dos grupos arilo é um grupo heteroarilo. Grupos heteroarilarilo exemplificativos incluem, por exemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrole, 3-(2-feniletinil)piridina, fenilpirazole, 5-(2-fenil-etinil)-1,3-di-hidropirimidino-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiadiazole, 2-(2-feniletinil)-pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazole, 3-(2-piperazinil-fenil)-furano, 3-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirrole, e semelhantes. Grupos heteroarilarilo facultativamente substituídos preferidos incluem: 5-(2-feniletinil)pirimidin-2-ilamina, 1-metoxi-4-(2-tienil)benzeno, 1-metoxi-3-(2-tienil)benzeno, 5-metil-2-fenilpiridina, 5-metil-3-fenilisoxazole, 2-[3-(trifluorometil)fenil]furano, 3-fluoro-5-(2-fenil)-2-metoxi-1-prop-2-enilbenzeno, (hidroxiimino)(5-fenil(2-tienil))-metano, 5-[(4-metilpiperazinil)metil]-2-feniltiofeno, 2-(4-etilfenil)-tiofeno, 4-metil-tio-1-(2-tienil)benzeno, 2-(3-nitrofenil)tiofeno, (tert-butoxi)-N-[(5-fenil-(3-piridil))metil]carboxamida, hidroxil-N-[(5-fenil(3-piridil))metil]-amida, 2-(fenil-metiltio)piridina, e benzilimidazole.

"Heteroaril-heteroarilo" diz respeito a um grupo biarilo onde ambos os grupos arilo são um grupo heteroarilo. Grupos heteroaril-heteroarilo exemplificativos incluem, por exemplo, 3-piridilimidazole, 2-imidazolilpirazina, e semelhantes. Grupos heteroaril-heteroarilo facultativamente substituídos preferidos incluem: 2-(4-piperazinil-3-piridil)furano, dietil-(3-pirazin-2-il(4-piridil))amina, e dimetil{2-[2-(5-metilpirazin-2-il)etil]}(4-piridil)}amina.

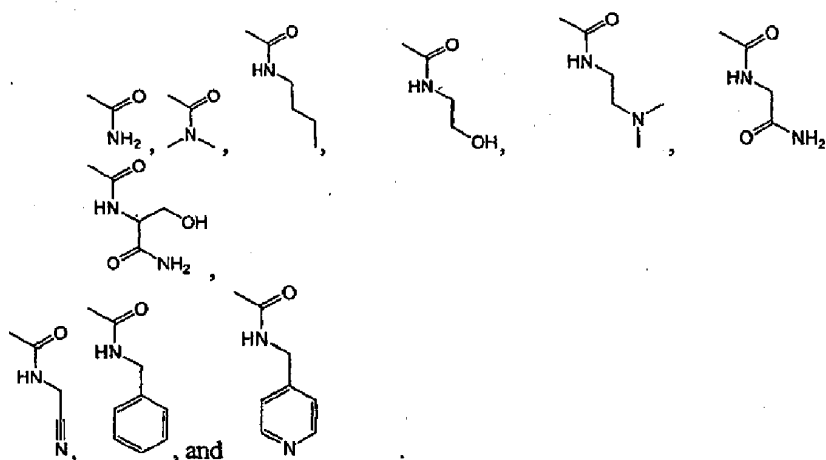
"Facultativamente substituído" ou "substituído" diz respeito à substituição de hidrogénio com um ou mais radicais monovalentes ou divalentes. Grupos de substituição adequados incluem, por exemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alquilo substituído, haloalquilo, alquilamino, haloalquilamino, alcoxi, haloalcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquil-carbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo, benzilo, piridilo, pirazolilo, pirrole, tiofeno, imidazolilo, e semelhantes.

O grupo de substituição pode ele próprio ser substituído. O grupo substituído no grupo de substituição pode ser carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, ou cicloalquilo, onde R representa tipicamente hidrogénio, hidroxilo ou alquilo.

Quando o substituinte substituído inclui um grupo cadeia linear, a substituição pode ocorrer quer na cadeia (e.g., 2-hidroxi-propilo, 2-aminobutilo, e semelhantes) quer no terminal da cadeia (e.g., 2-hidroxi-etilo, 3-ciano-propilo, e semelhantes). Substituintes substituídos podem ser arranjos de cadeia linear, ramificada ou cíclica de átomos de carbono ou heteroátomos covalentemente ligados.

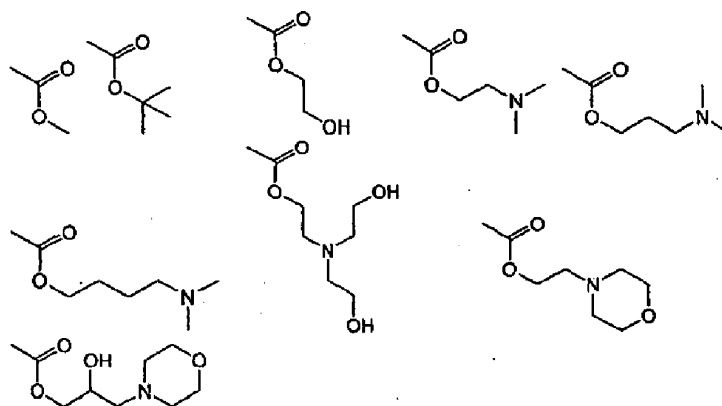
Grupos aminocarbonilo substituídos representativos incluem, por exemplo, os mostrados a seguir. Estes podem ser adicionalmente substituídos por grupos heterociclilo e grupos heteroarilo como será evidente para os especialistas em técnicas de química orgânica e medicinal em conjugação com o aqui revelado. Grupos aminocarbonilo preferidos incluem: N-(2-cianoetil)carboxamida, N-(3-metoxipropil)carboxamida, N-ciclopropilcarboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil)carboxamida, 2-carbonilamino-3-hidroxi-propanoato de metilo, N-(2-hidroxi-propil)carboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil)carboxamida, N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]carboxamida, N-(2-carbonilaminoetil)-acetamida, N-(2-(2-piridil)etil)carboxamida, N-(2-piridilmetil)carboxamida, N-(oxolan-2-ilmetil)-carboxamida, N-(4-hidroxi-pirrolidin-2-il)carboxamida, N-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-carboxamida, N-(4-hidroxiciclo-hexil)carboxamida, N-[2-(2-oxo-4-imidazolinil)etil]-carboxamida, N-(carbonilaminometil)acetamida, N-(3-pirrolidinilpropil)carboxamida, N-[1-(carbonilaminometil)pirrolidin-3-il]acetamida, N-(2-morfolin-4-iletal)carboxamida, N-[3-(2-oxopirrolidinil)-

propil]carboxamida, 4-metil-2-oxopiperazinocarbaldeído, N-(2-hidroxi-3-pirrolidinilpropil)carboxamida, N-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil)carboxamida, N-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}carboxamida, 3-(dimetilamino)pirrolidinocarbaldeído, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]carboxamida, 2,2,2-trifluoro-N-(1-formilpirrolidin-3-il)acetamida,



Grupos alcoxycarbonilo substituídos representativos incluem, por exemplo, os mostrados a seguir. Estes grupos alcoxycarbonilo podem ser adicionalmente substituídos como será evidente para os especialistas em técnicas de química orgânica e medicinal em conjunção com o aqui revelado.

Grupos alcoxycarbonilo substituídos representativos incluem, por exemplo, os mostrados a seguir. Estes grupos alcoxycarbonilo podem ser adicionalmente substituídos como será evidente para os especialistas em técnicas de química orgânica e medicinal em conjunção com o aqui revelado.



O termo "protegido" com respeito a grupos hidroxilo, grupos amina, e grupos sulfidrilo diz respeito a formas destas funcionalidades que são protegidos de reacção indesejável com um grupo de protecção conhecido dos especialistas na técnica tais como os descritos em *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) que podem ser adicionados ou removidos utilizando os procedimentos aqui descritos. Exemplos de grupos hidroxilo protegidos incluem, mas não estão limitados a, éteres silílicos tais como os obtido por meio de reacção de um grupo hidroxilo com um reagente tal como, mas não limitado a, t-butildimetil-clorossilano, trimetilclorossilano, triisopropilclorossilano, trietilclorossilano; éteres metílicos e etílicos substituídos tais como, mas não limitados a, éter metoximetílico, éter metiltiomético, éter benziloximetílico, éter t-butoximetílico, éter 2-metoxietoximetílico, éteres tetra-hidropiranílicos, éter 1-etoxietílico, éter alílico, éter benzílico; ésteres tais como, mas não limitados a, formato de benzoílo, formato,



acetato, tricloroacetato, e trifluoroacetato. Exemplos de grupos amina protegidos incluem, mas não estão limitados a, amidas tais como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida, e benzamida; imidas, tais como ftalimida, e ditiosuccinimida; e outros. Exemplos de grupos sulfidrilo protegidos incluem, mas não estão limitados a, tioéteres tais como tioéter S-benzílico, e tioéter S-4-picolílico; derivados de S-metilo substituído tais como hemitio, ditio e aminotio-acetais; e outros.

"Grupo protector de carboxi" diz respeito a um grupo carbonilo que foi esterificado com um dos grupos éster habitualmente utilizados na protecção de ácidos carboxílicos empregues para bloquear ou proteger a função ácido carboxílico enquanto são levadas a cabo reacções que envolvem outros locais funcionais do composto. Para além disso, um grupo protector de carboxi pode ser ligado a um suporte sólido pelo que o composto permanece ligado ao suporte sólido como carboxilato até ser clivado por métodos hidrolíticos de modo a libertar o ácido livre correspondente. Grupo protectores de carboxi representativos incluem, por exemplo, ésteres de alquilo, amidas secundárias e semelhantes.

Certos compostos da invenção compreendem átomos de carbono assimetricamente substituídos. Tais átomos de carbono assimetricamente substituídos podem resultar nos compostos da invenção compreendendo misturas de estereoisómeros num átomo particular de carbono assimetricamente

substituído ou um estereoisómero individual. Como resultado, misturas racémicas, misturas de diastereómeros, assim com diastereómeros individuais dos compostos da invenção estão incluídos na presente invenção. O termos configuração "S" e "R", tal como aqui utilizados, são tal como definidos pela IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Os termos  $\alpha$  e  $\beta$  são empregues para posições do anel de compostos cíclicos. O lado  $\alpha$  do plano de referência é aquele lado no qual o substituinte preferido está na posição de número mais baixo. Àqueles substituintes que estão no lado oposto do plano de referência é atribuído o descritor  $\beta$ . Deve ser tido em consideração que esta utilização difere da utilizada para os estereoprogenitores cíclicos, nos quais " $\alpha$ " significa "abaixo do plano" e significa configuração absoluta. O termos configuração  $\alpha$  e  $\beta$ , tal como aqui utilizados, são tal como definidos pelo "Chemical Abstracts Index Guide," Appendix IV, parágrafo 203, 1987.

Tal como aqui utilizado, o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" diz respeito a sais de ácidos não tóxicos de metais alcalino-terrosos dos compostos pirimidina da invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos pirimidina, ou por reacção separadamente das funções base ou ácido com um ácido ou base orgânico ou inorgânico adequado, respectivamente. Sais representativos incluem, mas não estão limitados a, os seguintes: acetato, adipato,

alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforossulfonato, diglucuronato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxiestanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, e undecanoato. De igual modo, os grupos contendo azoto básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquilo, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo, e butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo, haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo, haletos de aralquilo como brometos de benzilo e fenetilo, e outros. São deste modo obtidos produtos solúveis ou dispersíveis em água ou óleo.

Exemplos de ácidos que podem ser empregues de modo a formar sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e ácidos orgânicos tais como ácido, ácido acético fórmico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanossulfônico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, e ácido p-

toluenossulfónico, ácido cítrico, e aminoácidos acídicos tais como ácido aspártico e ácido glutâmico.

Sais de adição de bases podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos pirimidina, ou separadamente por meio de reacção de porções ácido carboxílico com uma base adequada tal como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um catião de metal farmacologicamente aceitável ou com amoníaco, ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, catiões à base de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como sais de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio e semelhantes, assim como catiões não tóxicos de amónio, amónio quaternário, e amina, incluindo, mas não limitados a amónio, tetrametilamónio, tetraetilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e semelhantes. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina e semelhantes, e aminoácidos básicos tais como arginina, lisina e ornitina.

Tal como aqui utilizado, o termo "éster farmacologicamente aceitável" diz respeito a ésteres que hidrolisam *in vivo* e incluem aqueles que clivam prontamente no corpo humano de modo a deixar o composto progenitor ou um seu sal. Grupos éster adequados incluem, por exemplo, os

derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacologicamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanóicos, alquenóicos, cicloalcanóicos e alcanodióicos, nos quais cada porção alquilo ou alquenilo não tem vantajosamente mais do que 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de ésteres particulares incluem, mas não estão limitados a, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos.

Compostos da invenção podem ser proporcionados como "pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis". O termo "pró-fármaco farmacologicamente aceitável" tal como aqui utilizado diz respeito aos pró-fármacos dos compostos da presente invenção que são, dentro do âmbito do critério médico correcto, adequados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevida toxicidade, irritação, reacção alérgica, e semelhantes, coincidente com uma relação benefício/risco razoável, e eficaz para a sua utilização pretendida, assim como as formas zwitteriónicas, quando possíveis, dos compostos da invenção. O termo "pró-fármacos" diz respeito a compostos que são rapidamente transformados *in vivo* de modo a produzir o composto progenitor da fórmula anterior, por exemplo por hidrólise no sangue. Uma discussão completa é proporcionada em Higuchi, T., e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series 14, e em "Bioreversible Suportes in Drug Design," em Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987.

"Tratamento" dentro do contexto da presente invenção, significa um alívio de sintomas associados com uma perturbação ou doença, ou paragem de mais progressão ou piora destes sintomas, ou prevenção ou profilaxia da doença ou perturbação. Por exemplo, dentro do contexto de tratamento do pacientes com necessidade de um inibidor de PI3K, tratamento com sucesso pode incluir uma redução na proliferação de capilares que alimentam um tumor ou tecido doente, um alívio de sintomas relacionado com um crescimento canceroso ou tumor, proliferação de capilares, ou tecido doente, uma paragem na proliferação de capilares, ou uma paragem na progressão de uma doença tal como cancro ou no crescimento de células cancerosas. Tratamento pode também incluir administração das formulações farmacêuticas da presente invenção em combinação com outras terapias. Por exemplo, os compostos e formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas antes, durante, ou depois de procedimento cirúrgico e/ou terapia de radiação. Os compostos da invenção pode também ser administrados em conjunção com outros fármacos anticancerosos incluindo os utilizados em terapia anti-sentido e génica.

Tal como aqui utilizado, "limitar", "tratar" e "tratamento" são termos interpermutáveis tal como são "limitando" e "tratando" e, tal como aqui utilizado, incluem tratamento preventivo (e.g., profiláctico) e paliativo ou o acto de proporcionar tratamento preventivo ou paliativo.

O termo "perturbação mediada por PI3K" diz respeito a uma perturbação que pode ser benéficamente tratada pela inibição de PI3K.

O termo "doenças proliferativas celulares" diz respeito a doenças incluindo, por exemplo, cancro, tumor, hiperplasia, restenose, hipertrofia cardíaca, perturbação imunitária e inflamação.

O termo "cancro," diz respeito a cancro doenças que pode ser benéficamente tratadas pela inibição de PI3K, incluindo, por exemplo, pulmão e brônquio; próstata; mama; pâncreas; cólon e recto; tiróide; fígado e ducto biliar intra-hepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; rim e pélvis renal; bexiga urinária; corpo uterino; colo do útero; ovário; mieloma múltiplo; esófago; leucemia mielóide aguda; leucemia mielóide crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cérebro; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma não-Hodgkin; melanoma; e adenoma viloso do cólon.

Os PI3K inibidores desta invenção, tal como aqui descritos, podem ser administrados na forma de sais de adição de ácido. Os sais são convenientemente formados por meio de reacção de um composto, se básico, com um ácido adequado, tal como foi anteriormente descrito. Os sais são rapidamente formados com rendimentos elevados a tempera-

turas moderadas, e frequentemente são preparados isolando meramente o composto a partir de uma lavagem acídica adequada como passo final da síntese. O ácido formador de sal é dissolvido num solvente orgânico apropriado, ou solvente aquoso orgânico, tal como um alcanol, cetona ou éster. Por outro lado, se o composto desta invenção é desejado na forma de base livre, é isolado a partir de um passo de lavagem básica final, de acordo com a prática usual. Uma técnica preferida para a preparação de hidrocloreto é dissolver a base livre num solvente adequado e secar a solução completamente, tal como sobre crivos moleculares, antes de borbular gás cloreto de hidrogénio através dela. Será também de ter em atenção que é possível administrar formas amorfas de inibidores de PI3K.

A invenção proporciona também inibidores PI3K isotopicamente marcados, que são estruturalmente idênticos aos anteriormente revelados, excepto no facto de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Compostos da presente invenção e sais farmacêuticamente aceitáveis dos referidos compostos e dos referidos pró-fármacos que contêm os isótopos anteriormente mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do



âmbito desta invenção. Certos compostos isotopicamente marcados da presente invenção, por exemplo aqueles nos quais são incorporados isótopos radioativos tais como  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ , são úteis em ensaios de distribuição de fármaco e ou substrato em tecidos. Isótopos tritiados, *i.e.*,  $^3\text{H}$ , e carbono-14, *i.e.*,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Adicionalmente, a substituição com isótopos mais pesados tal como deutério, *i.e.*,  $^2\text{H}$ , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo semi-vida aumentada *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzidos e, deste modo, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente marcados desta invenção podem geralmente ser preparados levando a cabo procedimentos conhecidos ou referenciados e substituindo um reagente não isotopicamente marcado por um reagente facilmente disponível isotopicamente marcado.

Os compostos da invenção são úteis *in vitro* ou *in vivo* na inibição do crescimento de células cancerosas. Os compostos podem ser utilizados isoladamente ou em composições juntamente com um suporte ou excipiente farmacologicamente aceitável. Composições farmacêuticas da presente invenção compreendem de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto inibidor de fosfatidilinositol-3-quinase aqui descrito formulado em conjunto com um ou mais suportes farmacologicamente aceitáveis. Tal como aqui utilizado, o termo "suporte farmacologicamente aceitável" significa um agente de enchimento não tóxico, inerte,

sólido, semi-sólido ou líquido, diluente, material de encapsulação ou auxiliar de formulação de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como suportes farmacêuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glucose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como sódio carboximetilcelulose, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; bolota; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de açafrão; óleo de sésamo; azeite; óleo de milho e óleo de soja, glicóis; tal como propilenoglicol; ésteres tal como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar; agentes tampão tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água isenta de pirogênios; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico, e soluções tampão de fosfato, assim como outros lubrificantes não tóxicos compatíveis tais como laurilsulfato de sódio, e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o critério do formulador. Outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados estão descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey, 1991, incorporado aqui por referência.

Os compostos da presente invenção podem ser admi-

nistrados a seres humanos e outros animais oralmente, parentericamente, sublingualmente, por pulverização de aerossol ou inalação, rectalmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, bucalmente, ou topicamente em formulações de unidades de dosagem contendo suportes, adjuvantes e veículos convencionais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis conforme desejado. A administração tópica pode também envolver a utilização de administração transdérmica tal como emplastos transdérmicos ou dispositivos de ionoforese. O termo parentérico tal como aqui utilizado inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, injeção intraesternal, ou técnicas de infusão.

Métodos de formulação são bem conhecidos na técnica e são revelados, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995). Composições farmacêuticas para utilização na presente invenção podem estar na forma de soluções ou suspensões líquidas estéreis, não pirogênicas, cápsulas revestidas, supositórios, pós liofilizados, emplastos transdérmicos ou outras formas conhecidas na técnica.

Preparações injectáveis, por exemplo, suspensões estéreis injectáveis aquosas ou oleaginosas podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando agentes dispersantes e molhantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injectável estéril pode também ser

solução, suspensão ou emulsão injectável estéril num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-propanodiol ou 1,3-butanodiol. Entre os vários veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotónica de cloreto de sódio. Para além disso, óleos estéreis, fixos, são convencionalmente empregues como meio solvente ou de suspensão. Para esta finalidade pode ser empregue qualquer óleo brando fixo incluindo mono- ou di-glicéridos sintéticos. Para além disso, ácidos gordos tal como ácido oleico encontram utilização na preparação de injectáveis. As formulações injectáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por meio de filtração através de filtro de retenção de bactérias, ou por meio de incorporação de agentes de esterilização na forma composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injectável estéril antes da utilização.

A fim de prolongar o efeito de um fármaco, é frequentemente desejável retardar a absorção do fármaco da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido através da utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então da sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender da forma cristalina e dimensão dos cristais. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco parentericamente administrado pode ser conseguida por meio de dissolução ou

suspensão do fármaco num veículo oleoso. As formas de depósito injectáveis são feitas por formação de matrizes microencapsuladas do fármaco em polímeros biodegradáveis tal como polilactido-poliglicolido. Dependendo da proporção de fármaco para polímero e da natureza do polímero particular empregue, a taxa de libertação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações de depósito injectáveis podem também ser preparada capturando o fármaco em lipossomas ou microemulsões, que sejam compatíveis com tecidos do corpo.

Composições para administração rectal ou vaginal são preferencialmente supositórios que podem ser preparados por meio de mistura dos compostos desta invenção com excipientes ou suportes não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositórios que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura do corpo e conseqüentemente fundem no recto ou cavidade vaginal e libertam o composto activo.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto activo é misturado com pelo menos um excipiente ou suporte inerte, farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou a) agentes de enchimento ou agentes de volume tais como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol, e ácido silícico, b) ligantes tais como,

por exemplo, carboxmetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose, e acácia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes de desintegração tal como ágar-ágar, carbonate de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes retardantes em solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amónio quaternário, g) agentes molhantes tais como, por exemplo, álcool acetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulino e argila bentonite, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, laurilsulfato de sódio, e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma dosagem pode também compreender agentes tampão.

Composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina cheias moles ou duras utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar do leite assim como polietilenoglicóis de peso molecular elevado e semelhantes.

As formas dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Estas podem facultativamente conter agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que eles libertam o(s) ingrediente(s) activos

isoladamente, ou preferencialmente, numa certa parte do tracto intestinal, facultativamente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições incrustadas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Os compostos activos pode também estar em forma micro-encapsulada com um ou mais excipientes tal como anteriormente referido. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparado com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controlo de libertação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas o composto activo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais diferentes de diluentes inertes, *e.g.*, lubrificantes de compressão e outros auxiliares de compressão tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tampão. Elas podem facultativamente conter agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que eles libertam o(s) ingrediente(s) activos isoladamente, ou preferencialmente, numa certa parte do tracto intestinal, facultativamente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições incrustadas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Formas de dosagem líquidas for oral administração incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Para além dos compostos activos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes habitualmente utilizados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, EtOAc, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeitona, rícino, e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido gordo de sorbitano, e suas misturas. Para além dos diluentes inertes, as composições orais pode também incluem adjuvantes tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, pulverizações, inalantes ou emplastos. O componente activo é misturado sob condições estéreis com um suporte farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários conforme possam ser requeridos. Formulações oftálmicas, gotas par os ouvidos, e semelhantes estão também contempladas como estando dentro do âmbito desta invenção.



As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, para além de um composto activo desta invenção, excipientes tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenglicóis, silicones, bentonites, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou suas misturas.

Composições da invenção podem também ser formuladas para administração como um aerossol líquido ou pó inalável seco. Formulações de aerossol líquidas podem ser nebulizadas predominantemente em dimensões de partícula que possam ser administradas aos bronquíolos terminais e respiratórios.

As formulações de aerossol da invenção podem ser administradas utilizando um dispositivo de formação de aerossol, tal como um nebulizador de jacto, de placa porosa de vibração ou ultrassónico, preferencialmente seleccionado para permitir a formação de partículas de aerossol tendo um diâmetro médio ponderado predominantemente entre 1 e 5  $\mu\text{m}$ . Adicionalmente, a formulação preferencialmente tem força iónica de osmolaridade e concentração de cloreto equilibradas, e o menor volume aerossolizável capaz administrar uma dose eficaz dos compostos da invenção no local da infecção. Adicionalmente, a formulação de aerossol preferencialmente não enfraquece negativamente a funcionalidade das vias respiratórias e não causa efeitos secundários indesejáveis.

Os dispositivos de aerossol adequados para administração de formulações de aerossol da invenção incluem, por exemplo, nebulizadores de jacto, de placa porosa de vibração, ultrassónicos e inaladores de pó seco energizado, que são capazes de nebulizar a formulação da invenção na dimensão de partícula do aerossol predominantemente na gama de dimensões de 1-5  $\mu\text{m}$ . Predominantemente nesta aplicação significa que pelo menos 70% mas preferencialmente mais do que 90% de todas as partículas de aerossol geradas estão dentro da gama 1-5  $\mu\text{m}$ . Um nebulizador de jacto trabalha por pressão de ar para quebrar uma solução líquida em gotículas de aerossol. Nebulizadores de placa porosa de vibração trabalham utilizando um vácuo sónico produzido por uma placa porosa de vibração rápida para extrudir uma gotícula de solvente através da placa poros. Um nebulizador ultrassónico trabalha através de um cristal piezoeléctrico que corta um líquido em pequenas gotículas de aerossol. Uma variedade de dispositivos adequados está disponível, incluindo, por exemplo, nebulizadores de placa porosa de vibração AERONEB e AERODOSE (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), nebulizadores SIDESTREAM (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), nebulizadores de jacto PARI CL e PARI CL STAR (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia), e AEROSONIC (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) e nebulizadores ultrassónicos ULTRAAIRE (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

Os compostos da invenção podem também ser

formulados para utilização como pós tópicos e pulverizações que podem conter, para além dos compostos desta invenção, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Pulverizações podem adicionalmente conter propulsores habituais tal como clorofluoro-hidrocarbonetos.

Emplastos transdérmicos têm a vantagem adicional de proporcionar administração controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou fornecimento do composto no meio apropriado. Podem também ser utilizados potenciadores de absorção para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada quer proporcionando uma membrana de controlo de taxa quer dispersando o composto numa matriz polimérica ou gel. Os compostos da presente invenção pode também ser administrados na forma de lipossomas. Tal como conhecido na técnica, lipossomas são geralmente derivados de fosfolípidos ou outras substâncias lipídicas. Lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multi-lamelares que são dispersos num meio aquoso. Pode ser utilizado qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomas. As presentes composições em forma de lipossoma podem conter, para além de um composto da presente invenção, estabilizadores, conservantes, excipientes, e semelhantes. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e fosfatidil-colinas (lecitinas), tanto naturais como sintéticas. Métodos de

formar lipossomas são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 et seq.

Quantidades eficazes dos compostos da invenção incluem geralmente qualquer quantidade suficiente para inibir detectavelmente a actividade de PI3K por qualquer dos ensaios aqui descritos, por outra actividade de ensaios de PI3K conhecidos dos especialistas normais nesta técnica, ou por detecção de uma inibição ou alívio de sintomas de cancro. A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais de suporte de modo a produzir uma forma de dosagem individual irá variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. Deve ser tido em consideração, contudo, que o nível específico de dose para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade de composto específico empregue, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, e a gravidade da doença particular sujeita a terapia. A quantidade terapeuticamente eficaz para uma determinada situação pode ser facilmente determinada por experimentação de rotina e está dentro da perícia e critério do clínico comum.

Quando da utilização dos compostos da presente invenção em métodos de tratamento, o crescimento do tumor é reduzido ou prevenido num paciente tal como um ser humano

ou mamífero inferior por administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, em quantidades e durante o tempo que seja necessário para atingir o resultado desejado. Por uma "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto da invenção quer-se significar uma quantidade suficiente do composto para tratar o crescimento do tumor, numa relação de benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico. Deve ser tido em consideração, contudo, que a utilização diária total dos compostos e composições da presente invenção será decidida pelo médico assistente dentro do âmbito do critério médico correcto. O nível específico de dose terapêuticamente eficaz correcto para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de factores incluindo a perturbação a ser tratada e a gravidade da perturbação; a actividade de composto específico empregue; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente, o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico empregue; a duração do tratamento; fármacos utilizados em combinação ou coincidentes com o composto específico empregue; e factores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

Para os fins da presente invenção, a dose terapêuticamente eficaz será geralmente uma dose diária total administrada a um hospedeiro em doses únicas ou divididas pode estar em quantidades, por exemplo, de desde 0,001 até 1000 mg/kg de peso corporal por dia e mais

preferido desde 1,0 até 30 mg/kg de peso corporal por dia. As composições unitárias de dosagem podem conter quantidades tais de seus submúltiplos que perfaçam a dose diária. Em geral, os regimes de tratamento de acordo com a presente invenção compreendem administração a um paciente com necessidade de tal tratamento desde cerca de 10 mg até cerca de 2000 mg do(s) composto(s) desta invenção por dia em doses únicas ou múltiplas.

Noutro aspecto da invenção, são proporcionados estojos ("kits") que incluem um ou mais compostos da invenção. Estojos ("Kits") representativos incluem um composto inibidor de PI3K da invenção (e.g., um composto de fórmulas (I)-(III)) e instruções da embalagem ou outra rotulagem incluindo directivas para tratamento de uma doença proliferativa celular por meio de administração de uma quantidade do composto inibidora de PI3K.

O termo "estojo ("kit")" tal como aqui utilizado compreende um contentor para conter as composições farmacêuticas e pode também incluir contentores divididos tal como uma garrafa dividida ou uma embalagem de folha dividida. O contentor pode ser de qualquer forma convencional ou forma como conhecido na técnica que é feito de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo uma caixa de papel ou cartão, uma garrafa ou jarro de vidro ou plástico, um saco re-selável (por exemplo, para manter uma "carga" de comprimidos para colocação num contentor diferente), ou uma embalagem blister com doses individuais

que saem da embalagem por pressão de acordo com um programa terapêutico. O contentor empregue pode depender da forma de dosagem exacta envolvida, por exemplo uma caixa de cartão convencional não poderia geralmente ser utilizada para manter uma suspensão líquida. É possível que mais do que um contentor possa ser utilizado juntamente numa embalagem individual para comercializar uma forma de dosagem individual. Por exemplo, comprimidos podem estar contidos num garrafa que está por sua vez contida numa caixa.

Um exemplo de tal estojo ("kit") á a chamada embalagem blister. As embalagens blister são bem conhecidas na indústria de embalamento e estão a ser largamente utilizadas para o embalamento de formas de dosagem farmacêuticas unitárias (comprimidos, cápsulas, e semelhantes). As embalagens blister consistem geralmente numa folha de material relativamente rijo coberto com uma lâmina de um material plástico preferencialmente transparente. Durante o processo de embalamento, são formados recessos na folha de plástico. Os recessos têm a dimensão e forma de comprimidos ou cápsulas individuais a ser embalados ou podem ter a dimensão e forma para acomodar múltiplos comprimidos e/ou cápsulas a ser embalados. Em seguida, os comprimidos ou cápsulas são colocados nos recessos em conformidade e a folha de material relativamente rijo é selada contra a lâmina de plástico na face da lâmina que está oposta à direcção na qual os recessos foram formados. Como resultado, os comprimidos ou cápsulas são individualmente selados ou colectivamente selados, conforme desejado, nos

recessos entre a lâmina de plástico e a folha. Preferencialmente a resistência da folha é tal que os comprimidos ou cápsulas podem ser removidos da embalagem blister aplicando pressão manualmente nos recessos pelo que se forma uma abertura na folha no lugar do recesso. O comprimido ou cápsula pode em seguida ser removido através da referida abertura.

Pode ser desejável proporcionar um auxiliar de memória escrito, onde o auxiliar de memória escrito é do tipo que contém informação e/ou instruções para o médico, farmacêutico ou outro fornecedor de cuidados de saúde, ou indivíduo, *e.g.*, na forma de números próximos dos comprimidos ou cápsulas de modo que os números correspondem aos dias do regime que os comprimidos ou cápsulas assim especificados devem ser ingeridos ou um cartão que contém o mesmo tipo de informação. Outro exemplo de tal auxiliar de memória é um calendário impresso no cartão, *e.g.*, como se segue "Primeira Semana, Segunda-feira, Terça-feira,..." "Segunda Semana, Segunda-feira, Terça-feira,..." Outras variações de auxiliares de memória serão facilmente evidentes. Uma "dose diária" pode ser um comprimido ou cápsula individual ou vários comprimidos ou cápsulas a serem tomados num determinado dia. Quando o estojo ("kit") contém composições separadas, uma dose diária de uma ou mais composições do estojo ("kit") pode consistir num comprimido ou cápsula enquanto que uma dose diária de outra uma ou mais composições do estojo ("kit") pode consistir de vários comprimidos ou cápsulas.



Outra forma de realização específica de um estojo ("kit") é um administrador concebido para administrar as doses diárias uma de cada vez na ordem da sua utilização pretendida. Preferencialmente, o administrador está equipado com um auxiliar de memória, de modo a facilitar também a concordância com o regime. Um exemplo de tal auxiliar de memória é um contador mecânico, que indica o número de doses diárias que foram administradas. Outro exemplo de tal auxiliar de memória é uma memória de micro-chip alimentado por bateria acoplado com um leitor de cristais líquidos, ou sinal recordatório audível que, por exemplo, lê a data em que a última dose diária foi tomada e/ou recorda quando a próxima dose é para ser tomada.

Os estojos ("kits") da presente invenção podem também compreender, para além de um inibidor de PI3K, um ou mais compostos farmacologicamente activos adicionais. Preferencialmente, o composto adicional é outro inibidor de PI3K ou outro composto útil para tratar o cancro, angiogénese, ou crescimento de tumor. Os compostos adicionais podem ser administrados na mesma forma de dosagem que o inibidor de PI3K ou numa forma de dosagem diferente. De igual modo, os compostos adicionais podem ser administrados ao mesmo tempo que o inibidor de PI3K ou em tempos diferentes.

A presente invenção será compreendida mais facilmente por referência aos exemplos que seguem, que são

proporcionados a título de ilustração e não se destinam a ser limitativos da presente invenção.

### **EXEMPLOS**

Com referência aos exemplos que se seguem, compostos da presente invenção foram sintetizados utilizando os métodos aqui descritos, ou outros métodos, que são conhecidos na técnica.

Os compostos e/ou intermediários foram caracterizados por meio de cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) utilizando um sistema de cromatografia Waters Millennium com um Módulo de Separação 2695 (Milford, MA). As colunas analíticas eram Alltima C-18 de fase reversa, 4,6 x 50 mm, fluxo 2,5 mL/min, da Alltech (Deerfield, IL). Foi utilizada uma eluição gradiente, começando tipicamente com 5% de acetonitrilo/95% de água e progredindo até 100% de acetonitrilo ao longo de um período de 40 minutos. Todos os solventes continham 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA). Os compostos foram detectados por absorção de luz ultravioleta (UV) quer a 220 quer a 254 nm. Os solventes de CLAR eram de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), ou Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). Em alguns casos, a pureza foi avaliada por cromatografia de camada fina (CCF) utilizando placas de vidro ou plástico revestidas com gel de sílica, tal como, por exemplo, folhas flexíveis de Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Os resultados de CCF foram facilmente detectados visualmente sob luz ultravioleta, ou empregando

técnicas bem conhecidas de vapor de iodo e outras várias técnicas de coloração.

A análise espectrométrica de massa foi realizada num de dois instrumentos de CLEM: um Waters System (Alliance HT CLAR e um espectrómetro de massa Micromass ZQ; Coluna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema solvente: 5-95% (ou 35-95%, ou 65-95% ou 95-95%) de acetonitrilo em água com 0,05% TFA; caudal 0,8 mL/min; gama de pesos moleculares 200-1500; Voltagem do cone 20 V; temperatura da coluna 40°C) ou um Hewlett Packard System (Série 1100 CLAR; Coluna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema solvente: 1-95% de acetonitrilo em água com 0,05% TFA; caudal 0,8 mL/min; gama de pesos moleculares 150-850; Voltage do cone 50 V; temperatura da coluna 30°C). Todas as massas foram referidas como as dos iões progenitores protonados.

A análise por GCMS é realizada num instrumento Hewlett Packard (Cromatógrafo de gás Série HP6890 com um Detector Selectivo de Massa 5973; volume do injector: 1 µL; temperatura inicial da coluna: 50°C; temperatura final da coluna: 250°C; tempo de rampa: 20 minutos; caudal de gás: 1 mL/min; coluna: fenilmetilsiloxano a 5%, Modelo No. HP 190915-443, dimensões: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

A análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foi realizada em alguns dos compostos com um Varian 300 MHz RMN (Palo Alto, CA). A referência espectral foi quer TMS quer o desvio químico conhecido do solvente. Algumas

amostragens de composto foram realizadas a temperaturas elevadas (e.g., 75°C) para promover o aumento da solubilidade da amostra.

A pureza de alguns dos compostos da invenção é avaliada por análise elementar (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Os pontos de fusão são determinados num aparelho Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

As separações preparativas foram levadas a cabo utilizando um sistema de cromatografia Flash 40 e KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), ou por meio de cromatografia de coluna "flash" utilizando material de embalagem de gel de sílica (230-400 de malha), ou por meio de CLAR utilizando uma coluna de fase reversa Waters 2767 Sample Manager, C-18, 30X50 mm, fluxo 75 mL/min. Solventes típicos empregues para o sistema Flash 40 Biotage e cromatografia de coluna "flash" foram diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, amoníaco aquoso (ou hidróxido de amónio), e trietilamina. Solventes típicos empregues para a CLAR de fase reversa foram concentrações variáveis de acetonitrilo e água com 0,1% ácido trifluoroacético.

Deve ser tido em consideração que os compostos orgânicos de acordo com a invenção podem apresentar o fenómeno de tautomerismo. Como as estruturas químicas

dentro desta memória descritiva podem apenas representar uma das formas tautoméricas possíveis, deve ser tido em consideração que a invenção engloba qualquer forma tautomérica da estrutura desenhada.

Deve ser tido em consideração que a invenção não é limitada às formas de realização aqui descritas.

### Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
DIEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
NBS	N-bromossuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
TA	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano

### Métodos Gerais para a Síntese de Compostos Inibidores de

#### PI3K

São proporcionados métodos para a preparação de compostos de Fórmula I e/ou II. Os métodos incluem: reacção

de uma 4-halo-2-morfolinopirimidina com um grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído contendo um substituinte éster borónico reactivo, na presença de um catalisador de paládio. Numa forma de realização, o grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído contendo um substituinte éster borónico reactivo tem um grupo  $-NH_2$  posicionado *para* relativamente ao éster borónico. Numa outra forma de realização, o grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído contendo um substituinte éster borónico reactivo tem um grupo  $NH_2$  posicionado *para* relativamente ao éster borónico e outro substituinte não-hidrogénio posicionado *orto* relativamente ao éster borónico. Em certas formas de realização, o substituinte não-hidrogénio é  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ , halo, ou  $C_{1-3}$  alquilo substituído ou insubstituído.

Numa outra forma de realização, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é um grupo 4-halo-6-heterociclil-2-morfolinopirimidina. Numa outra forma de realização, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é um grupo 4-halo-6-heterocicliloxi-2-morfolinopirimidina. Numa outra forma de realização, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é um grupo 4-halo-6-heteroarilamino-2-morfolinopirimidina. Numa outra forma de realização, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina.

Numa outra forma de realização, o éster borónico de piridinilo é 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. Numa outra forma de realização, o catalisador de paládio é aduto de  $Pd(dppf)Cl_2$ -diclorometano.

Numa outra forma de realização, o grupo 4-halo-6-heterociclil-2-morfolinopirimidina é preparado por meio de reacção de um grupo heterociclilo com um grupo 4,6-di-halo-2-morfolinopirimidina. Numa outra forma de realização, o grupo 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina é preparado por meio de reacção de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina com morfolina. Numa outra forma de realização, o grupo 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina é preparado por meio de reacção de 2-morfolinopirimidino-4,6-diol com  $\text{POCl}_3$ . Numa outra forma de realização, o 2-morfolinopirimidino-4,6-diol é preparado por meio de reacção de morfolina-4-carboxamida com malonato de dietilo na presença de uma base, tal como etóxido de sódio.

Numa outra forma de realização, o grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído contendo um substituinte éster borónico reactivo é preparado por meio de reacção de um grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído contendo um substituinte bromo com um diéster borónico, tal como 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. Numa outra forma de realização, o grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído contendo a bromo substituinte é preparado por meio de reacção do grupo piridinilo ou pirimidinilo substituído com N-bromossuccinimida (NBS).

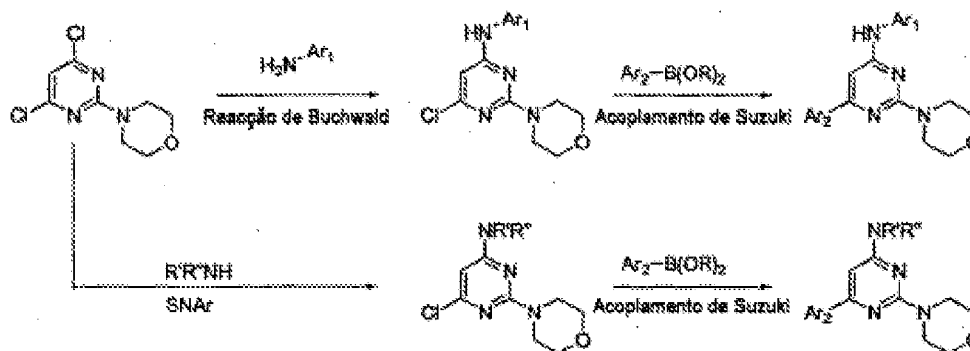
Outra forma de realização da presente invenção

proporciona um método de preparação de uma 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina compreendendo a reacção de morfolina com 2,4,6-tricloropirimidina num solvente adequado. Numa forma mais particular de realização, o solvente é um solvente polar aprótico. Ainda mais particularmente o solvente é THF. Noutra forma mais particular de realização, a 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina é adicionada ao longo de um período de pelo menos 10 minutos, ou pelo menos 20 minutos, ou 30 minutos a uma solução compreendendo morfolina. Alternativamente, a morfolina é adicionada a uma solução compreendendo 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina. Ainda mais particularmente, a solução é arrefecida abaixo de 20°C, ou abaixo de 10°C, ou abaixo de 5°C, ou abaixo de 0°C. Mais particularmente, durante ou depois da adição da 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina, a solução é deixada aquecer até mais do que 20°C, ou mais do que 25°C, ou mais do que 30°C. Numa outra forma de realização, depois da morfolina e 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina serem combinadas, a solução é temperada por meio da adição de uma solução aquosa. Mais particularmente, pelo menos 10 horas, ou pelo menos 20 horas, ou pelo menos 30 horas, ou pelo menos 40 horas, ou pelo menos 50 horas, ou cerca de 64 horas depois da morfolina e 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina serem combinadas, a solução é temperada por meio da adição de uma solução aquosa. Mais particularmente, depois de temperar, a solução é purificada por meio de cromatografia de coluna. Ainda mais particularmente, a



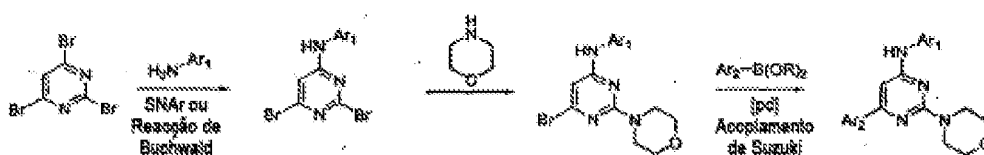
coluna é de gel de sílica. Numa outra forma de realização, a 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina é feita reagir com uma porção 2-aminopiridilo ou 2-aminopirimidilo de modo a formar um composto de Fórmula III.

Compostos da invenção contendo um núcleo pirimidina, tal como os de Fórmula I, podem ser preparados utilizando uma série de métodos familiares para um especialista na técnica. Num método, aminas adequadamente funcionalizadas podem ser acopladas com 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina por meio de reacções de substituição aromática nucleofílica ou por meio de uma reacção de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig (Hartwig et al., *Tetrahedron Letters* 36, (1995) 3609), em que Ar representa porções arilo ou heteroarilo. Subsequentemente, pode ser efectuado acoplamento de Suzuki (Suzuki et al., *Chem. Commun.* (1979) 866) de modo a formar o produto final sob condições conhecidas tal como por meio de tratamento com éster borónicos funcionalizados tal como nos esquemas seguintes:

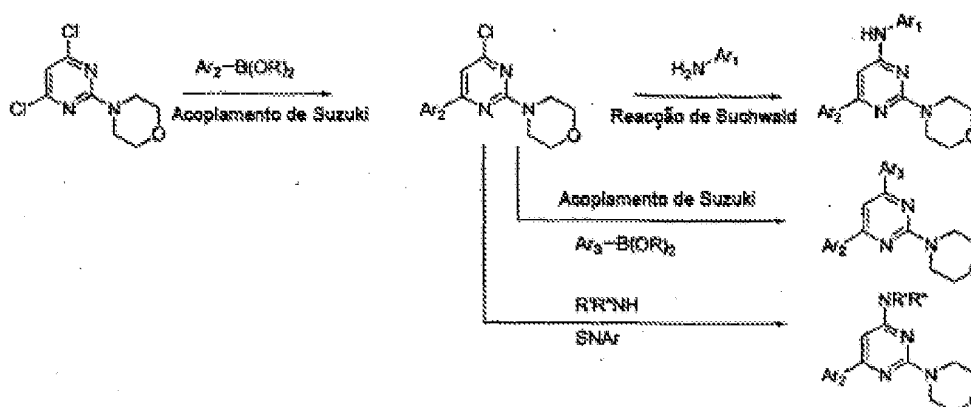


A partir de 2,4,6-tribromopirimidina: reacção de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  (ou Buchwald) de arilaminas funcionalizadas com 2,4,6-

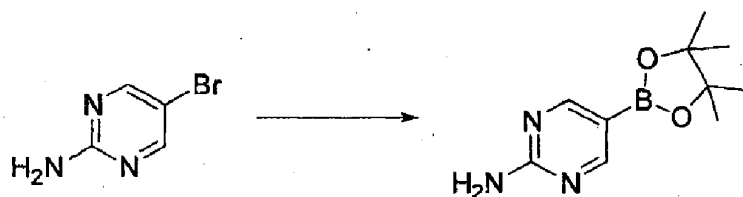
tribromopirimidina originou preferencialmente produtos 4-substituídos. A substituição da morfolina na posição 2 seguida por reacção de Suzuki proporciona os análogos pirimidina finais:



Alternativamente, podem ser utilizados acoplamentos de Suzuki múltiplos de modo a proporcionar grupos arilo ou heteroarilo ligados directamente ao núcleo pirimidina nas posições 4 e 6; ou pode ser realizado um acoplamento de Suzuki inicial seguido por uma reacção de substituição nucleofílica aromática ou uma reacção de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig, tal como mostrado no esquema seguinte:



São proporcionadas sínteses de compostos mais particulares da presente invenção, particularmente os de Fórmula I, 11, e III, nos Métodos e Exemplos que se seguem:

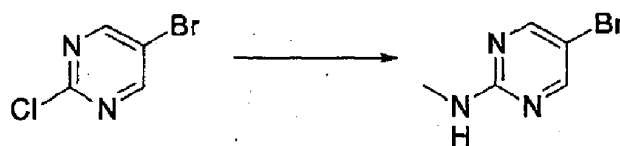
**Método 1****Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina**

A um balão seco de 500 mL foram adicionados 2-amino-5-bromopirimidina (10 g, 57,5 mmol), acetato de potássio (16,9 g, 172 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (16,1 g, 63,0 mmol) e dioxano (300 mL). Foi feito borbular argon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) e diclorometano (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (2,34 g, 2,87 mmol). A mistura reaccional foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 4 horas sob argon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado EtOAc (500 mL) e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x300 mL), NaCl<sub>(sat.)</sub> (300 mL); secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e filtrados através duma almofada de 5 cm de gel de sílica. Foi utilizado EtOAc adicional para lavar o produto. Depois do solvente ter sido concentrado, o produto

bruto foi tratado com uma mistura de diclorometano e hexano 1:3 (40 mL), filtrado e lavado com hexano produzindo um sólido amarelo-claro (8,5 g, 75%). CLEM ( $m/z$ ): 140 ( $MH^+$  de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto em CL).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,58 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

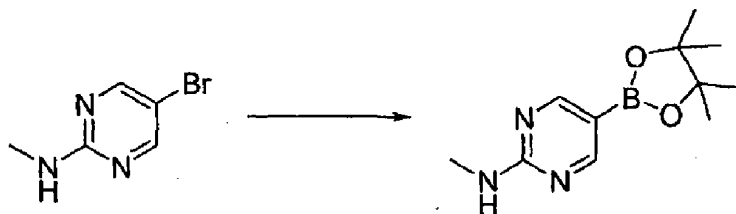
## Método 2

### Síntese de 2-Aminometil-5-bromopirimidina



Metilamina (2,0 M em metanol, 40 mL, 80 mmol) foi adicionada a 5-bromo-2-cloropirimidina (5,6 g, 29,0 mmol) num vaso de reacção selável. Depois de deixar respirar durante alguns minutos, o vaso foi selado, colocado atrás de um escudo de segurança e aquecido num banho de óleo a 115°C durante 48 horas. Depois de arrefecimento os produtos voláteis foram removidos *in vacuo*. O material foi dissolvido em  $CH_2Cl_2$  (200 mL) e lavado com NaOH 1M (40 mL). A camada aquosa foi extraída outra vez com  $CH_2Cl_2$  (2x50 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre  $MgSO_4$ , filtrados e concentrados produzindo um sólido esbranquiçado (5,1 g, 93%). CLEM ( $m/z$ ): 188,0/190,0 ( $MH^+$ ).

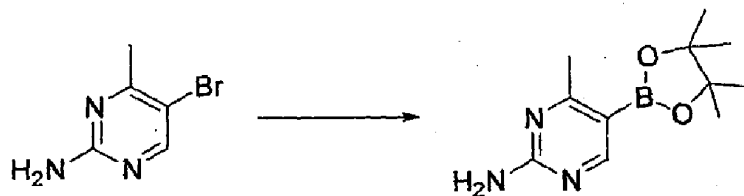
**Síntese de metil[5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-il]amina**



A um balão seco de 500 mL foram adicionados 2-metilamino-5-bromopirimidina (9,5 g, 50,5 mmol), acetato de potássio (15,1 g, 154,4 mmol), 4,4,5,5,-tetrametil-2-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14,1 g, 55,5 mmol) e dioxano (280 mL). Foi feito borbulhar árgon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e diclorometano (2,05 g, 2,51 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 4 horas sob árgon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado EtOAc (500 mL) e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x300 mL), NaCl<sub>(sat.)</sub>, (300 mL), secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e os solventes foram removidos *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc a 50%/hexanos) produziu um sólido esbranquiçado (7,66 g, 64%). CLEM (*m/z*): 154 (MH<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,58 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,02 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

**Método 3****Síntese de 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina**

A uma solução de 4-metilpirimidin-2-ilamina (10,9 g, 100 mmol) em clorofórmio (400 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (17,8 g, 100 mmol). A solução foi agitada no escuro durante 15 horas, tempo ao fim do qual ela foi adicionada a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1400 mL), lavada com NaOH 1N (3x200 mL) e NaCl<sub>(sat.)</sub> (100 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada, produzindo 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina (18,8 g, 99%). CLEM (*m/z*): 188,0/190,0 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, 1H), 5,02 (s 1g, 2H), 2,44 (s, 3H).

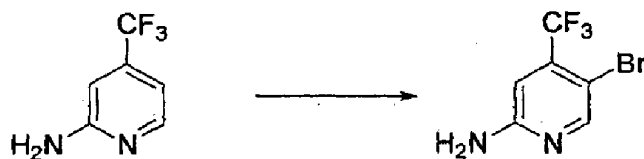
**Síntese de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina**

A um balão seco de 1 L foram adicionados 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina (18,8 g, 100 mmol), acetato de potássio (29,45 g, 300 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-

dioxaborolano (26,7 g, 105 mmol) e dioxano (500 mL). Foi feito borbulhar árgon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e diclorometano (4,07 g, 5 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 18 horas sob árgon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado EtOAc (500 mL) e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x300 mL), NaCl<sub>(sat.)</sub> (300 mL), secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrados e purificados por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (eluente EtOAc) produzindo 18,1 g de um sólido esbranquiçado. Por <sup>1</sup>H RMN o material era uma mistura 5:1 de éster boronato e 4-metilpirimidin-2-ilamina como subproduto. O material foi utilizado tal qual nas reacções de Suzuki subsequentes. CLEM (m/z): 154 (MH<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 5,14 (s lg, 2H), 2,56 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

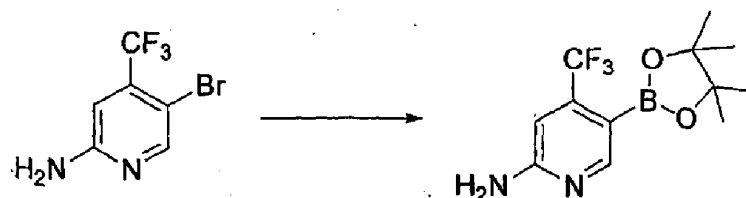
#### Método 4

#### Síntese de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina



A uma solução de 2-amino-4-trifluorometilpiridina (10,0 g, 62,1 mmol) em clorofórmio (200 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (12,0 g, 67,4 mmol). A solução foi agitada no escuro durante 2 horas, tempo ao fim do qual ela foi adicionada a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) e NaOH 1N (200 mL). Depois de mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com  $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$  (100 mL), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em  $\text{SiO}_2$  (EtOAc a 0-5%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produzindo 12,0 g (80%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina CLEM ( $m/z$ ): 241/243 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,28(s, 1H), 6,77(s, 1H), 4,78(s lg, 2H).

**Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina**



A um balão seco de 500 mL foram adicionados 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina (11,8 g, 49,0 mmol), acetato de potássio (14,4 g, 146,9 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,6 g, 53,9 mmol) e dioxano (300 mL). Foi feito borbular argon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e



diclorometano (2,0 g; 2,45 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 8 horas sob árgon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o dioxano foi removido *in vacuo*. Foi adicionado EtOAc (500 mL), e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi parcialmente purificado por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc a 30-40%/Hexanos). Depois de remoção do solvente, foram adicionados hexanos (75 mL); depois de sonicação, o sólido resultante foi filtrado e seco num alto vácuo durante 3 dias produzindo 2,4 g de um sólido esbranquiçado. Por <sup>1</sup>H RMN o material era uma mistura 5:1 de éster boronato e subproduto 2-amino-4-trifluorometil-piridina. O material foi utilizada tal qual nas reacções de Suzuki subsequentes. CLEM (*m/z*): 207 (MH<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,80 (s lg, 2H), 1,34 (s, 12H).

### Método 5

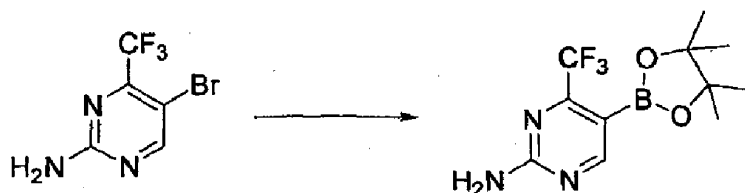
#### Síntese de 5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



A uma solução de 2-amino-4-trifluorometilpi-

rimidina (8,0 g, 49,1 mmol) em clorofórmio (300 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (8,9 g, 50 mmol). A solução foi agitada no escuro durante 16 horas, tempo ao fim do qual adicional N-bromossuccinimida (4,0 g, 22,5 mmol) foi adicionado. Depois de agitação durante mais 4 horas a solução foi adicionada a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e NaOH 1N (200 mL). Depois de mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaCl<sub>(sat.)</sub> (100 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada, produzindo 10,9 g (82%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina. CLEM (m/z): 242/244 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 5,38 (s lg, 2H).

**Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamina**

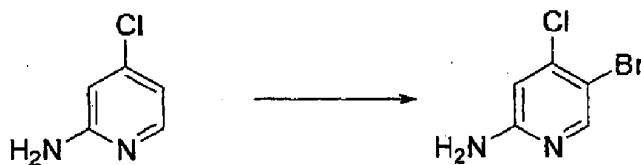


A um balão seco de 500 mL foram adicionados 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina (10,1 g, 41,7 mmol), acetato de potássio (12,3 g, 125,2 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,6 g, 45,9 mmol) e dioxano (150 mL). Foi feito borbulhar árgon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (1,7 g, 2,1 mmol)

foi adicionado. A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 6 horas sob árgon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o dioxano foi removido *in vacuo*. Foi adicionado EtOAc (500 mL) e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc a 30-40%/hexanos) produzindo 4,40 g de um sólido esbranquiçado. Por <sup>1</sup>H RMN o material era uma mistura 1:1 de éster boronato e subproduto 2-amino-4-trifluorometilpirimidina. O material foi utilizado tal qual nas reacções de Suzuki subsequentes. CLEM (*m/z*): 208 (MH<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (s, 1H), 5,50 (s lg, 2H), 1,34 (s, 12H).

### Método 6

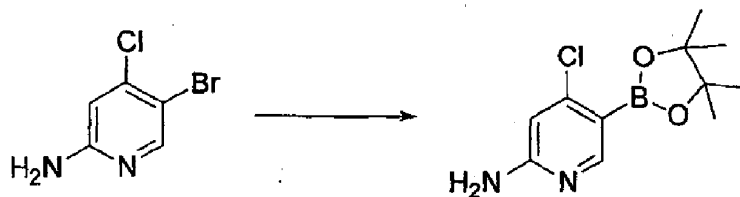
#### Síntese de 5-bromo-4-cloro-2-piridilamina



A uma solução de 4-cloro-2-piridilamina (6,0 g, 46,7 mmol) em clorofórmio (180 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (8,3 g, 46,7 mmol). A solução foi agitada no escuro durante 2 horas, tempo ao fim do qual ela foi

adicionada a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 mL) e  $\text{NaOH}$  1N (100 mL). Depois de mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com  $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$  (100 mL), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em  $\text{SiO}_2$  (EtOAc a 25-35%/hexanos) produzindo 3,63 g (38%) de 5-bromo-4-cloro-2-piridilamina. CLEM ( $m/z$ ): 206,9/208,9 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,18 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (s lg, 2H).

**Síntese de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-2-piridilamina**



A um balão seco de 500 mL foram adicionados 5-bromo-4-cloro 2-piridilamina (7,3 g, 35,8 mmol), acetato de potássio (10,3 g, 105 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (10,1 g, 39,8 mmol) e dioxano (150 mL). Foi feito borbular argon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) diclorometano (0,85 g, 1,04 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 6 horas sob argon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o dioxano foi removido *in vacuo*. EtOAc (500 mL) foi, em seguida,

adicionado e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc como eluente). Depois de remoção do solvente, foi adicionado hexanos/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1 (100 mL). Depois de sonicção, o sólido resultante foi filtrado e concentrado *in vacuo* produzindo 2,8 g de um sólido branco. Por <sup>1</sup>H RMN o material era uma mistura 10:1 de éster boronato e subproduto 2-amino-4-cloropiridina. O material foi utilizado tal qual nas reacções de Suzuki subsequentes. CLEM (m/z): 173 (NM<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,70 (s lg, 2H), 1,38 (s, 12H).

### Método 7

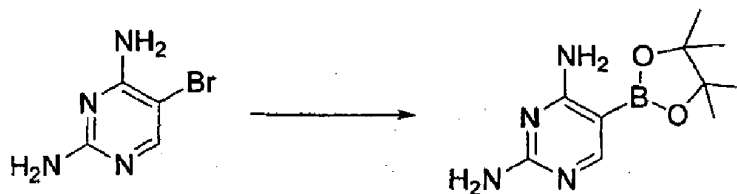
#### Síntese de 5-bromopirimidino-2,4-diamina



A uma solução de 2,4-diaminopirimidina (1,0 g, 9,1 mmol) em clorofórmio (30 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (1,62 g, 9,08 mmol). A solução foi agitada no escuro durante 12 horas, tempo ao fim do qual ela foi adicionada a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) e NaOH 1N (50 mL). O

sólido que se formou foi filtrado, enxaguado com água e concentrado *in vacuo*, produzindo 1,4 g (74%) de 5-bromopirimidino-2,4-diamina. CLEM ( $m/z$ ): 189/191 ( $MH^+$ ).  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,78 (s, 1H), 6,58 (s lg, 2H), 6,08 (s lg, 2H).

**Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidino-2,4-diamina**



A um balão seco de 1 L foram adicionados 5-bromopirimidino-2,4-diamina (30,0 g, 158,7 mmol), acetato de potássio (45,8 g, 466,7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (51,2 g, 202,2 mmol) e dioxano (500 mL). Foi feito borbulhar árgon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (2,5 g, 3,11 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 16 horas sob árgon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o material inorgânico sólido foi filtrado, enxaguado com EtOAc (1 L). O filtrado orgânico foi concentrado *in vacuo* e ao sólido resultante foi adicionado diclorometano (1 L). Depois de sonicação o sólido foi filtrado. O sólido era a 2,4-diaminopirimidina

desbromada. O filtrado contendo o éster boronato desejado foi concentrado *in vacuo*. A este resíduo foi adicionado éter dietílico (100 mL). Depois de sonicação, a solução foi filtrada, enxaguada com éter dietílico adicional (50 mL) e o sólido obtido foi seco sob alto vácuo de modo a produzir o desejado éster 2,4-diaminopirimidil-5-boronato (10,13 g, 27%). Por  $^1\text{H}$  RMN o material era uma mistura 4:1 de éster 2,4-diaminopirimidil-5-boronato e subproduto 2,4-diaminopirimidina. O material foi utilizada tal qual nas reacções de Suzuki subsequentes. CLEM ( $m/z$ ): 155 ( $\text{MH}^+$  de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 1,34 (s, 12H).

### Método 8

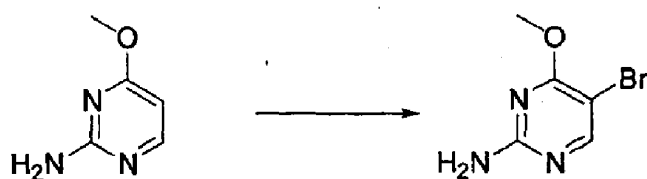
#### Síntese de 4-metoxipirimidin-2-ilamina



A uma solução de 4,6-dicloro-2-amino pirimidina (5,0 g, 30,5 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado metóxido de sódio a 25% (6,59 g, 30,5 mmol). A solução foi submetida a refluxo durante 20 horas, tempo ao fim do qual o metanol foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (350 mL), lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) e com  $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$  (100 mL), seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado produzindo 4,4 g (90%) de 4-cloro-6-metoxipirimidin-2-ilamina.

A uma solução de 4-cloro-6-metoxipirimidin-2-ilamina (4,4 g, 27,7 mmol) em EtOAc (200 mL) e etanol (150 mL), foram adicionados diisopropiletilamina (9,6 mL, 55,3 mmol) e paládio a 10% sobre carbono (2,9 g, 2,77 mmol). A solução heterogênea foi agitada sob uma atmosfera de balão de H<sub>2</sub> durante 14 horas, tempo ao fim do qual a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite e os produtos voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 mL), lavado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(sat.) (100 mL) e com NaCl<sub>(sat.)</sub> (100 mL), seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado produzindo 3,1 g (90%) de 4-metoxipirimidin-2-ilamina. CLEM (*m/z*): 126 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,98 (s lg, 2H), 3,84 (s, 3H).

#### Síntese de 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamina

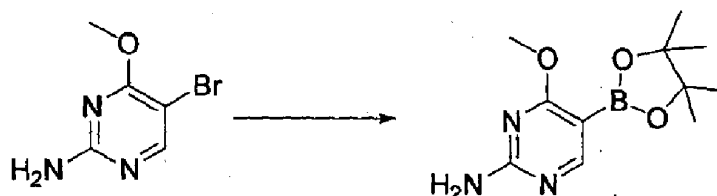


A uma solução de 4-metoxipirimidin-2-ilamina (1,84 g, 14,7 mmol) em clorofórmio (600 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (2,62 g, 14,7 mmol). Depois de agitação no escuro durante 5 horas, a solução foi adicionada a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e NaOH 1N (100 mL). Depois de mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com



NaCl<sub>(sat.)</sub> (100 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada produzindo 2,88 g (96%) de 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamina. CLEM (*m/z*): 204/206 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (s, 1H), 4,93 (s lg, 2H), 3,96 (s, 3H).

**Síntese de 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina**

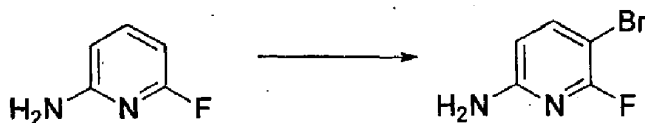


A um balão seco de 200 mL foram adicionados 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamina (2,88 g, 14,1 mmol), acetato de potássio (4,16 g, 42,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,76 g, 14,8 mmol) e dioxano (75 mL). Foi feito borbular argon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e diclorometano (0,58 g, 0,71 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 21 horas sob argon. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o dioxano foi removido *in vacuo*. Foi adicionado EtOAc (500 mL) e a lama resultante foi sonicada e filtrada. Foi utilizado EtOAc adicional (500 mL) para lavar o sólido. Os extractos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia em

SiO<sub>2</sub> (EtOAc como eluente) produzindo 2,4 g de um sólido esbranquiçado. Por <sup>1</sup>H RMN o material era uma mistura 1:1 de éster boronato e 4-metoxipirimidin-2-ilamina. O material foi utilizada tal qual nas reacções de Suzuki subsequentes. CLEM (*m/z*): 170 (MH<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,42 (s, 1H), 5,22 (s lg, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

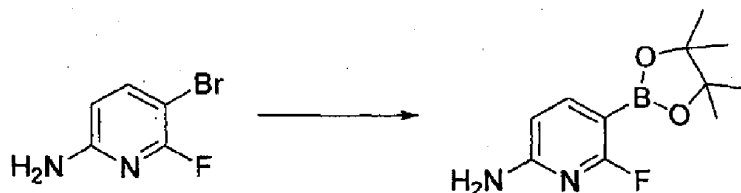
### Método 9

#### Síntese de 5-bromo-6-fluoro-2-piridilamina

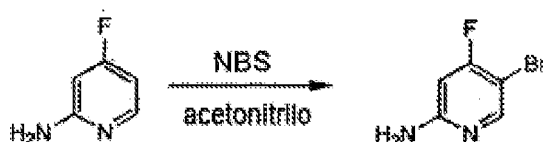


A uma solução de 6-fluoro-2-piridilamina (1,0 g, 8,93 mmol) em clorofórmio (55 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (1,59 g, 8,93 mmol). A solução foi agitada no escuro durante 15 horas, tempo ao fim do qual ela foi adicionada a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e NaOH 1N (50 mL). Depois de mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaCl<sub>(sat.)</sub> (50 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc a 25%/hexanos) produzindo 5-bromo-6-fluoro-2-piridilamina (386 mg, 22%). CLEM (*m/z*): 190,9/192,9 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (s lg, 1H).

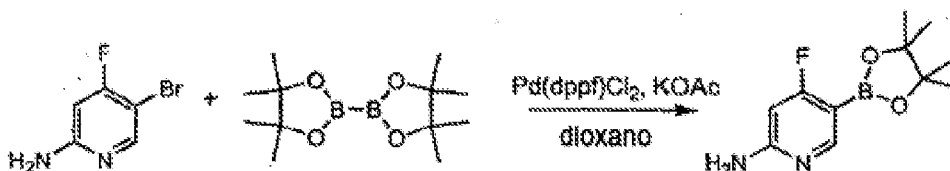
**Síntese de 6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-2-piridilamina**



A um balão seco de 50 mL foram adicionados 5-bromo-6-fluoro-2-piridilamina (370 mg, 1,93 mmol), acetato de potássio (569 mg, 5,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (538 mg, 2,12 mmol) e dioxano (15 mL). Foi feito borbulhar árgon através da solução durante 15 minutos, tempo ao fim do qual foi adicionado aduto de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e diclorometano (79 mg, 0,09 mmol). A reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 115°C durante 4 horas sob árgon. Depois de remoção dos produtos voláteis *in vacuo*, foi adicionado EtOAc (150 mL) e a solução foi lavada com H<sub>2</sub>O (3x40 mL), com NaCl<sub>(sat.)</sub> (300 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc a 30%/hexanos) produziu éster boronato (161 mg, 35%). CLEM (*m/z*): 157 (MH<sup>+</sup> de ácido borónico, que deriva da hidrólise do produto *in situ* em CL) <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 4,70 (s lg, 1H), 1,32 (s, 12H).

Método 10**Síntese de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina**

*N*-Bromossuccinimida (126 mg, 0,71 mmol) foi adicionada a uma solução de sal TFA de 4-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 0,72 mmol) em acetonitrilo (4 mL) num balão envolvido em folha de alumínio numa câmara de fumos escurecida. A solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente no escuro durante 2 horas. Depois de evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado numa coluna de gel de sílica eluindo com EtOAc de modo a originar 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina sob a forma de um sólido ebúrneo (92 mg, 67%). CL/EM (*m/z*): 190,9/192,9 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,02 minutos.

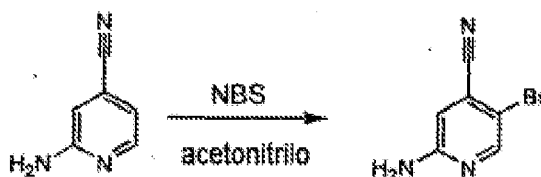
**Síntese de 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina**

Num vaso de pressão de Pyrex selável, uma mistura de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (25 mg, 0,13 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-

lan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (40 mg, 0,16 mmol), acetato de potássio (51 mg, 0,52 mmol) e aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) e diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) foi suspensa em dioxano (1,7 mL) sob árgon. O vaso de pressão foi selado e a mistura reaccional foi agitada a 110°C durante 2 horas. Depois de a reacção ficar completa tal como avaliado por meio de CLEM, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e a 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina foi utilizada nas reacções subsequentes sem purificação adicional, assumindo um rendimento quantitativo (0,13 mmol). CL/EM ( $m/z$ ): 157,0 ( $MH^+$  do ácido borónico formado por hidrólise do produto em CL),  $R_t$  0,34 minutos.

### Método 11

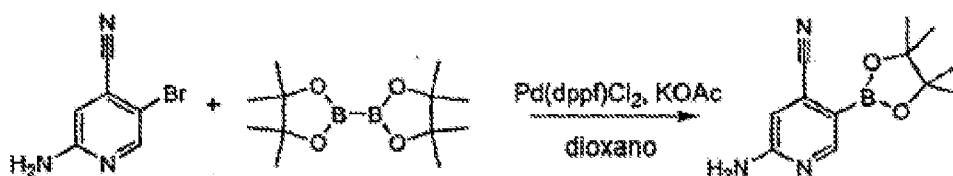
#### Síntese de 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrilo



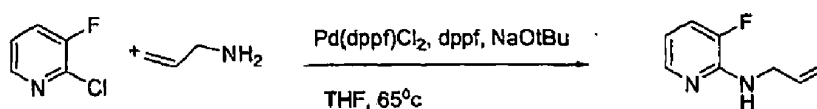
Num balão coberto de folha de alumínio numa câmara de fumos escurecida, foi dissolvido sal TFA de 2-amino-isonicotinonitrilo (125 mg, 0,54 mmol) em acetoneitrilo (3,5 mL). Foi adicionada *N*-bromossuccinimida sólida (89,2 mg, 0,501 mmol) à solução agitada numa porção à TA. A solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente no

escuro durante 90 minutos. Depois de evaporação do solvente, o material bruto foi adicionalmente purificado por meio de cromatografia de gel de sílica de modo a originar 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrilo (53 mg, 49%). CL/EM ( $m/z$ ): 197,9 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,92 minutos.

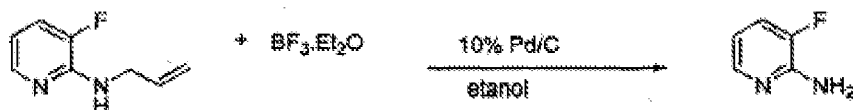
### Síntese de 2-amino-5-éster borónico-isonicotinonitrilo



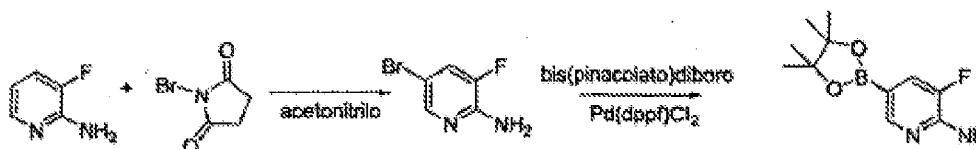
Num balão de pressão de vidro, uma mistura de 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrilo (25 mg, 0,126 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (38 mg, 0,151 mmol) e acetato de potássio (49 mg, 0,504 mmol) foi suspensa em dioxano (1,8 mL). Depois de purgar a mistura com árgon durante 1-2 min, foi adicionado aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paládio(II) e diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) numa porção. O balão reaccional foi selado e aquecido a 120°C com agitação durante 2 horas. A solução reaccional bruta foi arrefecida até à temperatura ambiente e utilizada sem purificação adicional assumindo um reenchi-mento quantitativo do éster borónico (0,126 mmol). CL/EM ( $m/z$ ): 164,0 ( $MH^+$  do ácido borónico formado por hidrólise do produto em CL),  $R_t$  0,37 minutos.

Método 12**Síntese de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina****Síntese de *N*-alil-3-fluoropiridin-2-amina**

A um complexo pré-formado amarelo-brilhante de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,05 mmol), dppf (83 mg, 0,15 mmol) e NaOt-Bu (1,4 g, 15 mmol) em THF (20 mL) foram adicionadas 2-cloro-3-fluoropiridina (1,32 g, 10 mmol) e alilamina (1,2 mL, 15 mmol). A mistura foi aspergida com azoto e o vaso de pressão foi tapado e selado. A reacção foi aquecida a 65-70°C durante 16 horas. A reacção arrefecida foi filtrada através de um rolhão de Celite e a almofada foi lavada com EtOAc (30 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida de modo a originar um óleo espesso castanho. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de gel de sílica eluindo com MeOH a 5% em EtOAc. As fracções contendo o produto foram diluídas com EtOAc (100 mL) e extraídas com HCl 1M (2x50 mL). O produto aquoso ácido foi liofilizado até um sólido castanho-claro dando origem a *N*-alil-3-fluoropiridin-2-amina sob a forma de um sal de HCl (1,6 g, 85%). CL/EM (*m/z*): 153,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 0,5 minutos.

**Síntese de 3-fluoropiridin-2-amina**

Numa porção, Pd a 10%/C (1,23 g) foi adicionado a uma solução de *N*-alil-3-fluoropiridin-2-amina (1,62 g, 7,18 mmol) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (900  $\mu\text{L}$ , 7,18 mmol) em EtOH (20 mL) à TA sob azoto. Depois de agitação a 80°C durante 2 dias, a mistura reaccional foi filtrada através de um rolhão de Celite e a almofada foi lavada com EtOH (20 mL). Foi adicionado HCl 6N ao filtrado amarelo-claro até a solução ficar acídica. O sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina é muito menos volátil do que a base livre. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo salino foi seco *in vacuo* de modo a originar 3-fluoropiridin-2-amina sob a forma de um sólido vítreo amarelo-claro (1,66 g, rendimento quant.). CL/EM ( $m/z$ ): 113,0 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  0,41 minutos.

**Síntese de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina e 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina**


NBS sólida (750 mg, 4,2 mmol) foi adicionada a uma solução de sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina (1,66



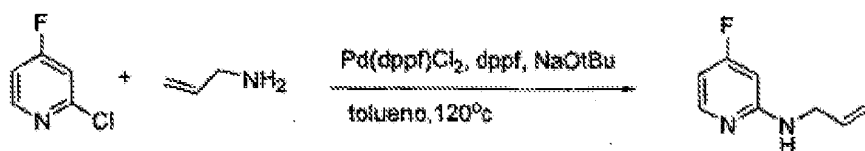
g, 7,18 mmol) em ACN (30 mL) à TA com agitação. A reação foi protegida da luz e agitada sob azoto. Depois de 1 h, foi adicionada uma quantidade adicional de NBS (250 mg, 1,4 mmol) à reação. Depois de 1 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por meio de cromatografia de gel de sílica "flash" eluindo com EtOAc a 70%/hexano seguido de EtOAc a 100% de modo a proporcionar 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina sob a forma de sólido castanho-amarelado (1,26 g, 92% de rendimento). CL/EM ( $m/z$ ): 191,0/193,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,18 minutos.

O brometo foi convertido no éster de pinacolborano sob condições descritas no Método 1. CL/EM ( $m/z$ ): 157,0 ( $MR^+$ ),  $R_t$  0,36 minutos.

### Método 13

#### Síntese de 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

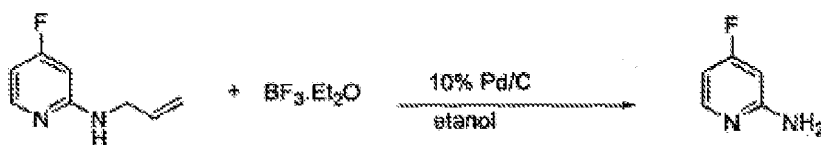
#### Síntese de *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina



A um complexo pré-formado castanho-avermelhado de  $Pd(dppf)Cl_2$  (817 mg, 1,0 mmol),  $dppf$  (1,66 g, 3,0 mmol) e  $NaOtBu$  (2,9 g, 30 mmol), em tolueno (30 mL) foram

adicionadas 2-cloro-4-fluoropiridina (2,16 g, 20 mmol) e alilamina (1,2 mL, 15 mmol). A mistura foi aspergida com azoto e o vaso de pressão foi tapado e selado. A reacção foi aquecida a 120-125°C durante 18 horas. A reacção castanho-escura arrefecida foi filtrada através de um rolhão de Celite e a almofada foi lavada com EtOAc (60 mL). O solvente foi suavemente removido sob pressão reduzida de modo a originar um óleo espesso castanho que pode sublimar sob vácuo. A mistura bruta foi acidificada com HCl 6N (10 mL) e liofilizada até à secura de modo a originar um pó castanho sob a forma do sal de HCl. O produto bruto foi partilhado entre EtOAc (100 mL) e NaHCO<sub>3</sub> sat. (80 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida de modo a originar um sólido castanho *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina (690 mg, 25%). CL/EM (*m/z*): 153,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,13 minutos.

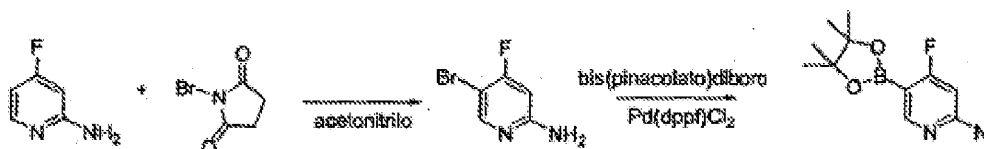
#### Síntese de *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina



Numa porção, Pd a 10%/C (552 mg) foi adicionado a uma solução de *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina (690 mg, 3,07 mmol) e BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,386 mL, 3,07 mmol) em EtOH abs. (12 mL)

à TA sob azoto. Depois de agitação a 80°C durante 24 h, a mistura reaccional foi filtrado através de um rolhão de Celite e a almofada foi lavada com MeOH (100 mL). HCl 6N (2 mL) foi adicionado ao filtrado escuro até a solução ficar acídica. O sal de HCl de 4-fluoropiridin-2-amina é muito menos volátil do que a base livre. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e seco *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR preparativa de modo a originar 4-fluoropiridin-2-amina sob a forma de um sal TFA em pó castanho (162 mg, 23%). CL/EM (*m/z*): 113,0 (MH<sup>+</sup>) R<sub>t</sub> 0,40 minutos.

**Síntese de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina e 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina**



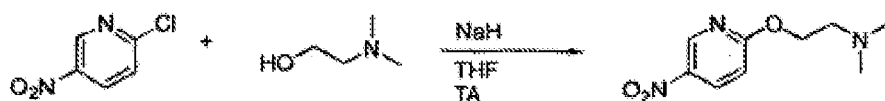
NBS sólida (78 mg, 0,43 mmol) foi adicionada a uma solução de sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 0,72 mmol) em ACN (4 mL) à TA com agitação. A reacção foi protegida da luz e agitada sob azoto. Depois de 1,5 h, foi adicionada uma quantidade adicional de NBS (15 mg, 0,084 mmol) à reacção. Verificando a reacção novamente depois de 1,5 h, foi adicionada uma quantidade adicional de NBS (15 mg, 0,084 mmol) à reacção até o material de partida ter sido consumido por CLEM. Depois de 1 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por

meio de cromatografia "flash" em sílica eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano de modo a proporcionar 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina sob a forma de um sólido erbúneo (92 mg, 68%). CL/EM ( $m/z$ ): 190,9/192,9 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,02 minutos.

O brometo foi convertido no pinacolborano sob condições descritas no Método 1. CL/EM ( $m/z$ ): 157,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,34 minutos.

#### Método 14

#### Síntese de 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-*N,N*-dimetiletanamina



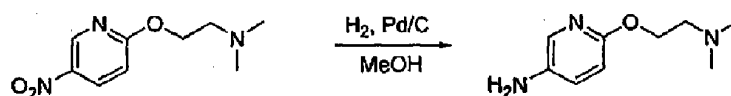
Aquecimento em microondas. A uma solução de 2-(dimetilamino)etanol (339 mg, 3,80 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado bis(trimetilsilil)amidato de sódio (4,75 mL, solução 1M em THF, 4,75 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Foi, em seguida, adicionada 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmol). O frasco foi tapado e submetido a irradiação com microondas (150°C durante 10 minutos). A mistura foi diluída com água (250 mL) e EtOAc (250 mL). As duas camadas foram separadas, e a camada aquosa extraída mais duas vezes com EtOAc. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio e evaporados de modo a originar o material bruto sob a forma de óleo castanho. A

purificação por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando metanol a 5%/cloroeto de metileno produziu 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-N,N-dimetiletanamina sob a forma de um sólido amarelo-claro (295 mg, 44%).

Hidreto de sódio e aquecimento em banho de óleo.

A uma mistura de hidreto de sódio (189 mg, 4,73 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (2 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmol) e 2-(dimetilamino)etanol (353 mg, 3,96 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (4 mL) gota a gota. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 h. O THF foi evaporado, e foram adicionados água (100 mL) e EtOAc (200 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL), e as camadas orgânicas combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas de modo a originar um óleo castanho. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando metanol a 5%/cloroeto de metileno produziu 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-N,N-dimetiletanamina sob a forma de um sólido amarelo-claro (233 = mg, 35%). CL/EM ( $m/z$ ): 212,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,28 minutos.

**Síntese de 6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina**

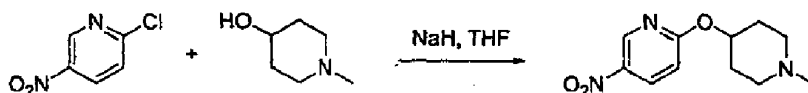


2-(5-Nitropiridin-2-iloxi)-N,N-dimetiletanamina

(295 mg, 1,40 mmol) foi dissolvida em 5 mL de metanol e colocada sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionada uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carbono e um balão de hidrogénio foi ligado ao balão reaccional. O balão foi "inundado" cinco vezes com hidrogénio e agitado à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio durante 16 horas. O sólido foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida produzindo 6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-amina sob a forma de um óleo castanho (250 mg, 99%). CL/EM ( $m/z$ ): 182,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,36 minutos.

### Método 15

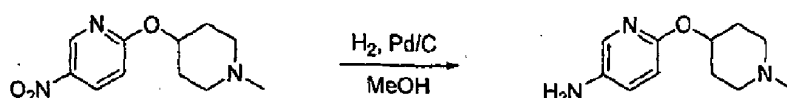
#### Síntese de 2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina



A uma mistura de hidreto de sódio (189 mg, 4,73 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (2 mL) a 0°C, foi adicionada uma solução de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmol) e 1-metilpiperidin-4-ol (455 mg, 3,96 mmol) in tetra-hidrofurano anidro (4 mL) gota a gota. A reacção foi aquecida ao refluxo durante 16 h. O THF foi evaporado e foram adicionados água (100 mL) e EtOAc (200 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas de modo a originar um óleo castanho. A purificação por meio de cromatografia de

coluna de gel de sílica utilizando metanol a 3%/cloreto de metileno produziu 2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina sob a forma de um sólido amarelo, (367 mg, 49%). CL/EM ( $m/z$ ): 238,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,59 minutos.

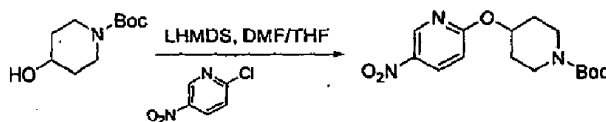
### Síntese de 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina



2-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina (100 mg, 0,42 mmol) foi dissolvida em 5 mL em metanol e colocada sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionada uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carbono e um balão de hidrogénio ligado ao balão reaccional. O balão foi "inundado" cinco vezes com hidrogénio e agitado à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio. O sólido foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida de modo a produzir 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-3-amina sob a forma de um sólido castanho (85 mg, 98%). CL/EM ( $m/z$ ): 208,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,34 minutos.

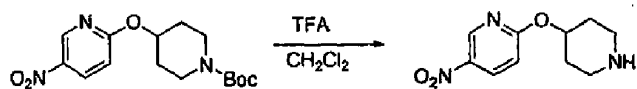
### Método 16

### Síntese de 4-(5-nitropiridin-2-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo



A uma solução de 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 eq) em DMF foi adicionado bis-trimetilsililamidato de potássio (1,5 eq, solução 1M em tetra-hidrofurano). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, e foi adicionada 2-cloro-5-nitropiridina (1,2 eq). A mistura reaccional foi submetida a irradiação com microondas durante 600 segundos a 145°C. EtOAc e água foram adicionados à reacção e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada de modo a originar material bruto castanho. A purificação por meio de cromatografia de coluna de gel de sílica utilizando EtOAc a 10%/hexano proporcionou o produto sob a forma de um sólido amarelo-claro. CL/EM (*m/z*): 324,3 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 3,33 minutos

#### Síntese de 5-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina

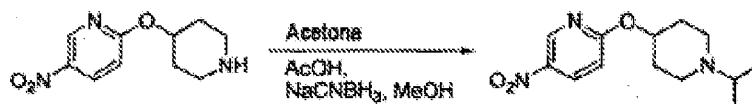


Ácido trifluoroacético (5 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(5-nitropiridin-2-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 eq) em diclorometano, com agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi, em seguida, evaporado, o resíduo levado até pH =10 com solução aq. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada de modo a proporcionar o produto sob a



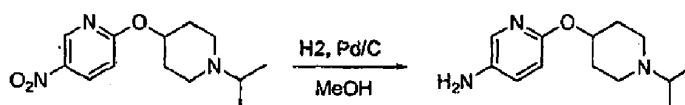
forma de um sólido cristalino amarelo-claro. CL/EM ( $m/z$ ): 224,3 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,64 minutos

### Síntese de 2-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina



A uma solução de ácido acético a 10% em metanol foi adicionada 5-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (1 eq) e acetona anidra (5 eq). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi arrefecida até 0°C num banho de gelo e foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (1,5 eq). A mistura reaccional foi, em seguida, aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 5 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo levado até pH = 10 com carbonato de sódio e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e evaporada de modo a originar o material bruto. A purificação por meio de cromatografia de coluna de gel de sílica utilizando metanol a 2%/diclorometano proporcionou o produto sob a forma de um sólido amarelo. CL/EM ( $m/z$ ): 266,3 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,85 minutos.

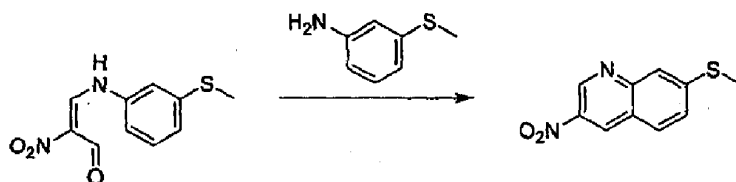
### Síntese de 6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina



2-(1-Isopropilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina (1 eq) foi dissolvida em metanol e colocada sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionada uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carbono e um balão de hidrogénio ligado ao balão reaccional. O balão foi "inundado" cinco vezes com hidrogénio e agitado à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de hidrogénio. O sólido foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida produzindo o produto sob a forma de um óleo castanho. CL/EM ( $m/z$ ): 236,3 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,38 minutos.

### Método 17

#### Síntese de 7-metiltio-3-nitroquinolina



A uma mistura ao refluxo de 3-[(3-metiltio-fenil)amino]-2-nitroprop-2-enal (2,3 g, 9,6 mmol) e o sal de HCl de 3-metiltiofenilamina (2,7 g, 19,3 mmol) em ácido acético (25 mL) foi adicionado tiofenol (0,2 g, 1,9 mmol). Depois de ser submetida a refluxo durante 18 h, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e o ácido acético foi removido sob pressão reduzida. Ao sólido de cor escura remanescente foi adicionado EtOAc (50 mL) com agitação.

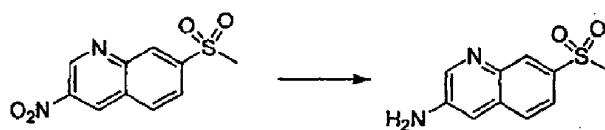
Filtração originou um sólido amarelo/verde e um filtrado escuro. O produto cristalizou a partir da solução em EtOAc após repouso. Filtração e enxaguamento com EtOAc frio originou 330 mg produto cristalino. O sólido amarelo/verde foi lavado com 3 porções x250 mL de diclorometano. As lavagens com diclorometano foram concentradas de modo a originar um adicional de 150 mg de produto (23%). CL/EM ( $m/z$ ): 221,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,54 minutos.

#### Síntese de 7-(metilsulfonil)-3-nitroquinolina



A uma solução arrefecida em banho de gelo de 7-metiltio-3-nitroquinolina (141 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionado MCPBA (221 mg, 1,3 mmol) em diclorometano (3 mL). Depois de aquecimento até à temperatura ambiente, o precipitado branco formado foi filtrado e enxaguado com um adicional de 10 mL de diclorometano de modo a produzir o produto puro (85 mg, 53%). CL/EM ( $m/z$ ): 252,9 ( $MM^+$ ),  $R_t$  1,82 minutos.

#### Síntese de 7-(metilsulfonil)-3-quinolilamina



A uma suspensão de 7-(metilsulfonil)-3-nitroquinolina (85 mg, 0,4 mmol) em EtOAc (6 mL,) sob árgon, foi adicionado Pd a 10%/C (22 mg, 0,04 mmol). Um balão de H<sub>2</sub> foi ligado ao balão reaccional, o balão foi purgado com H<sub>2</sub> três vezes e a mistura reaccional foi deixada em agitação sob atmosfera de H<sub>2</sub> durante 18 h. O material de partida que não reagiu podia ser visto a assentar no fundo do balão juntamente com o catalisador. Os sólidos foram removidos a partir da solução em EtOAc por filtração. A evaporação de EtOAc sob pressão reduzida produziu 7-(metilsulfonil)-3-quinolilamina (22 mg, 30%). CL/EM (*m/z*): 223,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,10 minutos.

### Método 18

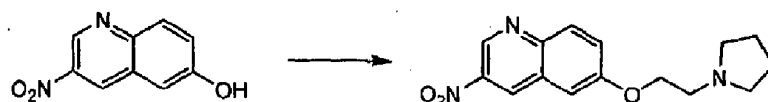
#### Síntese de 6-metoxiquinolín-3-amina



Uma mistura de 6-metoxi-3-nitroquinolina (Magnus, P. et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 0,17 g, 0,83 mmol) e Pd/C (10%, 80 mg) em EtOAc (15 mL) foi hidrogenada com um balão de hidrogénio de modo a originar 6-metoxiquinolín-3-amina com rendimento quantitativo. CL/EM (*m/z*): 175,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,54 minutos.

**Método 19****Síntese de 6-hidroxi-3-nitroquinolina**

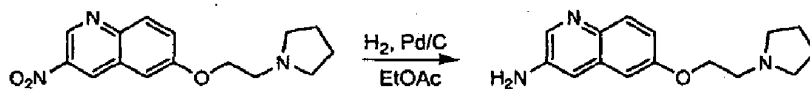
6-Metoxi-3-nitroquinolina (Magnus, P. et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 100 mg, 0,49 mmol) foi dissolvida em solução de brometo de hidrogénio (47% aq, 2,5 mL, 0,2 M), aquecida e agitada a 120°C durante 16 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, neutralizada com NaOH 6N, em seguida extraída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e purificada por meio de cromatografia "flash" (SiO<sub>2</sub>, 40-EtOAc a 50%/hexanos), obtendo 73 mg (78%) de 6-hidroxi-3-nitroquinolina. CL/EM (*m/z*): 190,9 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,97 minutos.

**Síntese de 3-nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina**

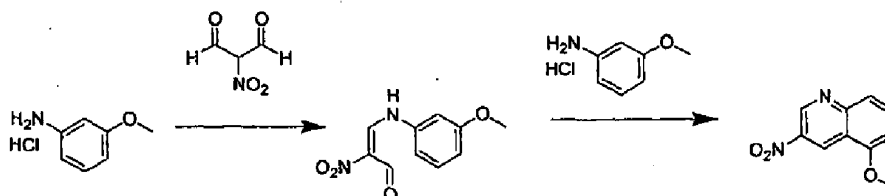
6-Hidroxi-3-nitroquinolina (148 mg, 0,78 mmol) foi dissolvida em THF (18 mL). Foram adicionados 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0,091 mL, 0,78 mmol) e trifetil-

fosfina (306 mg, 1,17 mmol). Por último, foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (0,184 mL, 1,17 mmol) e a mistura reaccional foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi, em seguida, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia "flash" (SiO<sub>2</sub>) de modo a produzir 134 mg (60%) de 3-nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina. CL/EM (*m/z*): 288,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,80 minutos.

#### Síntese de 3-amino-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina



3-Nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina (134 mg, 0,46 mmol) foi dissolvida em EtOAc (10 mL) e a solução foi aspergida com N<sub>2</sub> durante vários minutos. Trietilamina (0,065 mL, 0,46 mmol) foi, em seguida, adicionada seguida de uma quantidade catalítica de Pd a 10%/C. Aspersão com N<sub>2</sub> foi repetida depois de cada adição. Um balão de H<sub>2</sub> foi ligado ao balão reaccional e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H<sub>2</sub> durante 48 horas. A mistura foi, em seguida, filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada de modo a obter 3-amino-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina bruta, que foi utilizada tal qual na reacção seguinte. CL/EM (*m/z*): 258,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 0,33 minutos.

**Método 20****Síntese de 5-metoxi-3-nitro-quinolina****Síntese de 3-(3-metoxi-fenilamino)-2-nitro-propenal**

Ao sal de HCl de 3-metoxi-fenilamina (4,6 g, 28,9 mmol) em HCl 1N (300 mL) foi adicionada uma solução de 2-nitro-malonaldeído (2,7 g, 19,3 mmol) em 150 mL água. Depois de 30 min, o precipitado foi filtrado e enxaguado com HCl 0,1N. Secagem ao ar num funil de Büchner durante 18 h originou 3,36 g (78%) de um pó amarelo/verde claro. CL/EM ( $m/z$ ): 245,1 ( $MH^+ + Na$ ),  $R_t$  2,21 minutos.

**Síntese de 5-metoxi-3-nitroquinolina e 7-metoxi-3-nitro-quinolina**

Ao sal de HCl de 3-metoxi-fenilamina (4,7 g, 29,7 mmol) em 30 mL ácido acético foi adicionado 3-(3-metoxi-fenilamino)-2-nitro-propenal (3,3 g, 14,9 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até refluxo, e foi adicionado tiofenol (0,3 mL, 2,98 mmol). Depois de 22 h, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente foi removido *in vacuo*. Adição de 70 mL de EtOAc e

filtração originou subproduto sólido, 7-metoxi-3-nitroquinolina, e um filtrado, que continha 5-metoxi-3-nitroquinolina impura. O filtrado foi carregado para uma coluna de sílica e eluído a partir de EtOAc a 5% a 25% em hexanos a 85 mL/min durante 30 minutos. As fracções enriquecidas com produto foram concentradas e retomadas no passo seguinte sob a forma de uma mistura de 3-nitroquinolinas 5- e 7-metoxi substituídas. CL/EM ( $m/z$ ): 205,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,26 minutos.

#### Síntese de 5-metoxiquinolin-3-amina



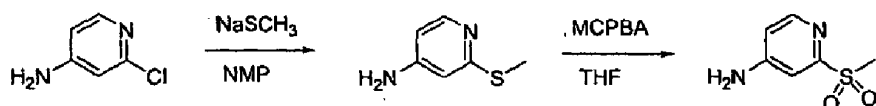
Uma mistura de 3-nitroquinolinas 5- e 7-metoxi substituídas (780 mg, 3,82 mmol) foi dissolvida em EtOAc (75 mL) e a mistura reaccional aspergida com  $N_2$  durante vários minutos. Pd a 10%/C (54 mg) foi, em seguida, adicionado e um balão de  $H_2$  foi ligado ao balão reaccional. A mistura reaccional foi aspergida com  $H_2$  e agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de  $H_2$  de um dia para o outro. A remoção de solvente *in vacuo* e purificação por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica (EtOAc a 100%) proporcionou os dois isómeros separados 5-metoxiquinolin-3-amina e 7-metoxiquinolin-3-amina. O produto desejado 5-metoxiquinolin-3-amina (80 mg, 12%) foi obtido sob a forma de um pó amarelo. A estrutura foi atribuída por



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,85 (d, 1H). CL/EM (isómero desejado) ( $m/z$ ): 175,0 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  1,54 minutos; CL/EM (isómero não desejado) ( $m/z$ ): 175,0 ( $\text{NIH}^+$ ),  $R_t$  1,53 minutos.

### Método 21

#### Síntese de 2-(metilsulfonil)piridin-4-amina



#### Síntese de 2-(metiltio)piridin-4-amina

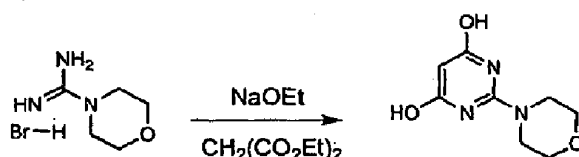
Tiometóxido de sódio (140 mg, 1,98 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-cloropiridin-4-amina (150 mg, 1,17 mmol) em NMP (0,65 mL) num vaso de pressão. O vaso foi selado e aquecido num microondas até  $200^\circ\text{C}$  durante 800 seg. A purificação por meio de cromatografia "flash" em sílica eluindo com MeOH a 8%/DCM proporcionou 2-(metiltio)piridin-4-amina (435 mg, 50% de rendimento). CL/EM ( $m/z$ ): 140,9 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  0,59 minutos.

MCPBA sólido (780 mg, 2-3 mmol) foi lentamente adicionado em pequenas porções a uma solução de 2-(metiltio)piridin-4-amina (435 mg, 1,17 mmol) em THF (7 mL) à TA, com agitação. A reacção foi seguido por CLEM à medida que o material de partida era consumido por titulação com MCPBA. Foi adicionada sílica à mistura reaccional, que foi,

em seguida, concentrada até à secura sob pressão reduzida. O produto bruto suportado em sílica foi purificado por meio de cromatografia "flash" em sílica, eluindo com MeOH a 5%/DCM, de modo a proporcionar 2-(metilsulfonyl)piridin-4-amina (220 mg, rendimento quant.). CL/EM ( $m/z$ ): 173,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,34 minutos.

### Método 22

#### Síntese de 2-morfolinopirimidino-4,6-diol

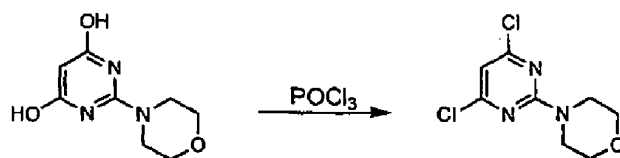


Sódio (17,25 g, 150 mmol) foi cortado em pequenas porções e lentamente adicionado a EtOH (500 mL) num balão de fundo redondo de 1L sob N<sub>2</sub> e arrefecido com água. Depois de todo o sódio ter sido dissolvido, foram adicionados hidrobrometo de morfolinoformamida (52,5 g, 50 mmol) e malonato de dietilo (40 g, 50 mmol). A mistura foi aquecida até refluxo durante três horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e o etanol foi removido *in vacuo*. Foi adicionado HCl aquoso (1N, 800 mL) ao sólido branco, à temperatura ambiente. O sólido inicialmente dissolveu-se, dando origem a uma solução transparente, em seguida o produto separou-se por precipitação sob a forma de um sólido branco. Depois de 1 h à temperatura ambiente, o sólido foi filtrado, lavado com água (3x), seco (ar e em seguida sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) de modo a

originar 2-morfolinopirimidino-4,6-diol (42,5 g, 86%).

CL/EM ( $m/z$ ): 198,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,51 minutos.

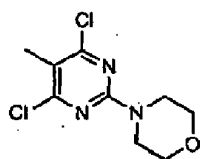
#### Síntese de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina



Uma mistura de 2-morfolinopirimidino-4,6-diol (30 g, 0,15 mol) e POCl<sub>3</sub> (150 mL, 1,61 mol) foi aquecida a 120°C durante 16 h, em seguida arrefecido até à TA. POCl<sub>3</sub> em excesso foi removido de modo a originar a semi-sólido. O sólido foi gradualmente transferido para uma solução em agitação de água (700 mL) e EtOH (100 mL) ocasionalmente arrefecido com água. Formou-se sólido branco e foi subsequentemente filtrado, lavado com água, EtOH a 10% em água, e seco sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> de modo a originar 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (17,82 g, 50%). CL/EM ( $m/z$ ): 233,9 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,95 minutos.

#### Método 23

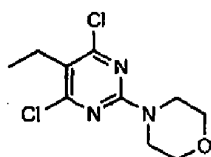
#### Síntese de 4,6-dicloro-5-metil-2-morfolinopirimidina



4,6-Dicloro-5-metil-2-morfolinopirimidina foi preparada por meio de um procedimento semelhante ao da 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (no Método 22) utilizando 2-metilmalonato de dimetilo em lugar de malonato de dietilo. CL/EM ( $m/z$ ): 248,1 ( $MH^+$ ).

#### Método 24

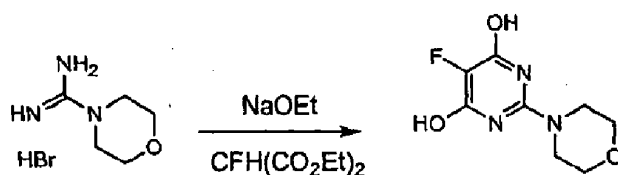
#### Síntese de 4,6-dicloro-5-etil-2-morfolmopirimidina



4,6-Dicloro-5-etil-2-morfolinopirimidina foi preparada por meio de um procedimento semelhante ao da 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (no Método 22) utilizando 2-etilmalonato de dimetilo em lugar de malonato de dietilo. CL/EM ( $m/z$ ): 262,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  3,59 minutos.

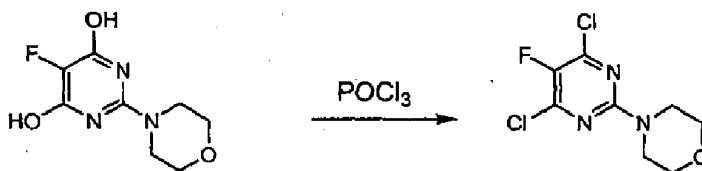
#### Método 25

#### Síntese de 5-fluoro-2-morfolinopirimidino-4,6-diol



Hidreto de sódio (60% em óleo, 3,9 g, 96,5 mmol) foi lavada com hexanos num balão de fundo redondo sob árgon e arrefecido com um banho de gelo-água. EtOH (100 mL) foi lentamente adicionado. A mistura resultante foi aquecida até à TA e agitada durante 30 minutos. À mistura de base, foi adicionado 2-fluoromalonato de dietilo (5,7 g, 32,2 mmol), seguido de hidrobrometo de morfolinoformamidina (6,8 g, 32,2 mmol). A mistura foi aquecida até 90-95°C com agitação sob árgon. Depois de 12 horas, a reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e o EtOH foi removido *in vacuo*. O sólido branco resultante foi dissolvido in água (25 mL) e acidificado com HCl conc. até pH = 3-4. Formou-se um precipitado branco que foi recolhido num filtro de Büchner, lavado com água (2x50 mL), seco ao ar no filtro, e seco *in vacuo* de modo a originar 5-fluoro-2-morfolino-pirimidino-4,6-diol (0,87 g, 12%). CL/EM (*m/z*): 216,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 0,63 minutos.

#### Síntese de 4-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)morfolina

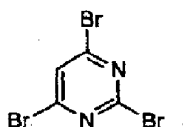


Uma mistura de 5-fluoro-2-morfolinopirimidino-4,6-diol (0,87 g, 4,0 mmol) e POCl<sub>3</sub> (10 mL) foi aquecida a 120°C durante 16 horas, em seguida arrefecida até à TA. O excesso de POCl<sub>3</sub> foi removido sob pressão reduzida de modo

a originar um semi-sólido que foi seco adicionalmente *in vacuo*. Depois de 12 h de secagem em vácuo, o sólido foi diluído em EtOAc (150 mL) e lavado com NaHCO<sub>3</sub> sat. (60 mL). Formou-se um sólido durante a lavagem e foi descartado com a camada aquosa. A camada orgânica foi lavada novamente com NaHCO<sub>3</sub> sat. (2x30 mL), salmoura (30 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada sob pressão reduzida de modo a originar um produto bruto. O produto foi purificado por meio de cromatografia "flash" eluindo com EtOAc a 25%/hexano de modo a originar 4-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)morfolina (418 mg, 42%). CL/EM (*m/z*): 251,9 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 3,22 minutos.

## Método 26

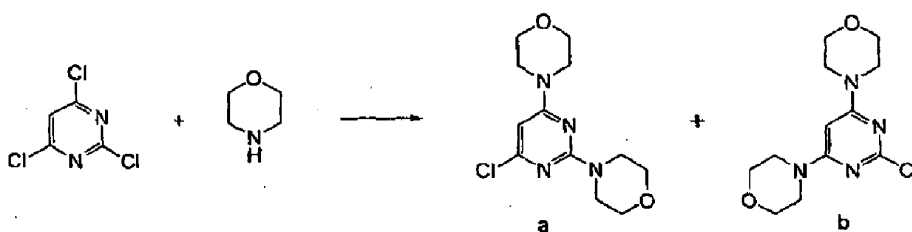
### Síntese de 2,4,6-tribromopirimidina



A uma mistura de pirimidino-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (2,66 g, 20,87 mmol) e POBr<sub>3</sub> (25 g, 87,2 mmol) em tolueno (35 mL) num balão de 200 mL, foi adicionada *N,N*-dimetilnilina (4,52 mL, 35,7 mmol). A lama cor de tijolo-vermelha foi aquecida até refluxo durante 3 horas. Durante o processo formou-se uma solução bifásica com uma goma vermelha no fundo do balão e um líquido amarelo transparente em cima. A mistura reaccional foi arrefecida até à

temperatura ambiente e a camada orgânica amarela separada por decantação. A goma vermelha foi enxaguada uma vez com EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3x, ou até o desenvolvimento de CO<sub>2</sub> cessar), H<sub>2</sub>O (3x), salmoura (2x) e secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi, em seguida, concentrada e seca sob alto vácuo de modo a produzir 2,4,6-tribromopirimidina (5,40 g, 82%), que foi utilizada sem purificação adicional. CL/EM (*m/z*): 316,8/318,7 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,78 minutos.

### Método 27



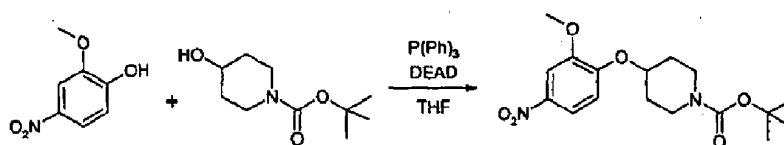
Uma solução de morfolina (100 g; 1,15 moles; 5,3 equivalentes) em THF (450 mL) foi arrefecida com um banho de gelo. Uma solução de 2,4,6-tricloropirimidina (39,9 g; 217 mmoles; 1,0 equivalentes) em THF (100 mL) foi adicionada ao longo de um período de 30 minutos. Formou-se um precipitado branco abundante depois da adição de 2,4,6-tricloropirimidina e a mistura reaccional tornou-se rapidamente espessa. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada mecanicamente durante 64 horas (aquecendo a mistura reaccional ao refluxo a seguir à adição de 2,4,6-tricloropirimidina faz com que a reacção fique completa em 60 min. A proporção de **a** para **b**

permaneceu inalterada). A mistura foi, em seguida, filtrada e o bolo do filtro lavado com THF adicional (2 x 100 mL). O filtrado foi concentrado no rotavap. Água (600 mL) foi adicionada e a lama resultante foi agitada durante 30 minutos. Os sólidos foram isolados por meio de filtração, lavados com água adicional (2 x 100 mL) e secos de um dia para o outro sob vácuo. Produção de **a** + **b**: 61,3 g (99%). Produto era 87% **a** por percentagem em área por clar; o restante é **b**.

31 g do sólido bruto foram dissolvidos em 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e aplicados a 600 g de sílica seca num funil de vidro frito. A sílica foi eluída com hexano:EtOAc 1:1 e foram recolhidas fracções de 300 mL. A análise por CCF mostrou que **a** está presente nas fracções 1-7 e 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina nas fracções 6-10. As fracções 1-5 foram reunidas e concentradas de modo a proporcionar um sólido branco. Produção: 28,2 g (Produto era 98% **a** por percentagem em área por clar).

### Método 28

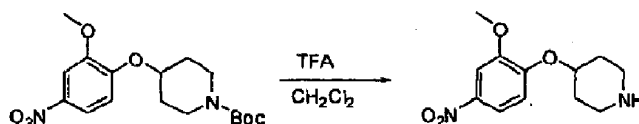
#### SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)ANILINA SÍNTESE DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINO-1-CARBOXILATO DE T-BUTILO





A uma mistura de trifetilfosfina (3,10 g, 11,8 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (2,06 g, 11,8 mmol) sob  $N_2$  em THF (40 mL) foi adicionado 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *t*-butilo (2,00g, 9,94 mmol). Depois de agitação durante 10 min, foi adicionado 2-metoxi-4-nitrofenol (1,00 g, 5,91 mmol). A reacção foi agitada durante 16 h e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida de modo a originar óleo cor-de-laranja. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando EtOAc a 25%/hexano produzindo 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *t*-butilo sob a forma de um sólido bege (1,70 g, 82%). CL/EM ( $m/z$ ): 353,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  3,23 minutos

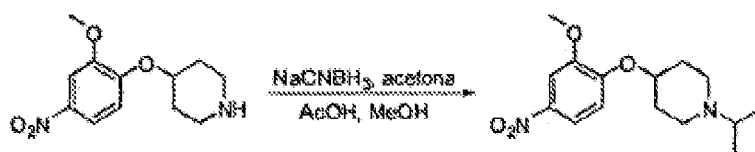
#### SÍNTESE DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA



Ácido trifluoroacético (5 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq) em diclorometano, com agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi, em seguida, evaporado, o resíduo foi levado até pH 10 com solução aq. sat. de  $Na_2CO_3$  e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada de modo a proporcionar o produto 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina

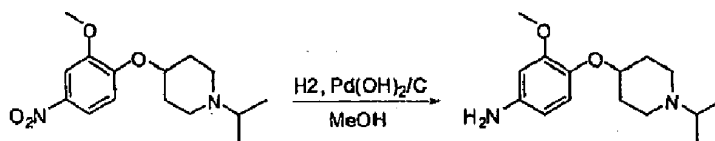
sob a forma de um sólido amarelo-claro (137,3 mg, 96%).  
CL/EM (m/z): 253,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,81 minutos.

#### SÍNTESE DE 1-ISOPROPIL-4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA



A uma solução de ácido acético a 10% em metanol foi adicionada 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (148 mg, 0,59 mmol, 1 eq), acetona anidra (5 eq), e cianoboro-hidreto de sódio (1,5 eq). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Foram adicionados acetona anidra (5 eq) e cianoboro-hidreto de sódio (1,5 eq) adicionais e a reacção foi agitada durante 24 h. O solvente foi evaporado, o resíduo foi levado até pH 10 com carbonato de sódio aquoso e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seco com sulfato de magnésio e evaporado de modo a proporcionar 1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina sob a forma de um óleo amarelo (163 mg, 97%). CL/EM (m/z): 295,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,96 minutos.

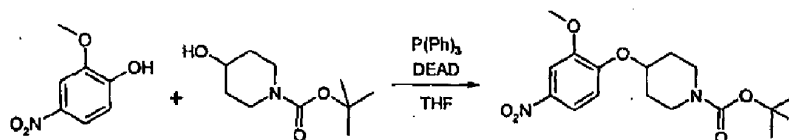
#### SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-METOXIANILINA



1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (167 mg, 0,57 mmol) foi dissolvida em metanol (20 mL) e colocada sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionada uma quantidade catalítica de hidróxido de paládio a 20% em carbono e um balão de hidrogénio foi ligado ao balão reaccional. O balão foi "inundado" cinco vezes com hidrogénio e agitado à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio durante 16 horas. A mistura reaccional foi filtrada e lavada com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Acetonitrilo (10 mL) foi adicionado ao resíduo, rodopiado durante 10 min, e separado por decantação do filme branco. A camada em acetonitrilo foi evaporada sob pressão reduzida produzindo 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina sob a forma de um óleo castanho (131 mg, 87%). CL/EM ( $m/z$ ): 265,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,33 minutos.

### Método 29

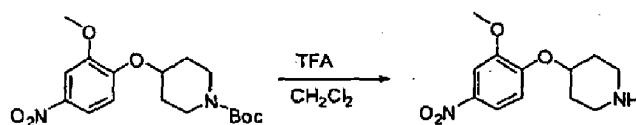
**SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-METOXIANILINA; SÍNTESE DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINO-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO**



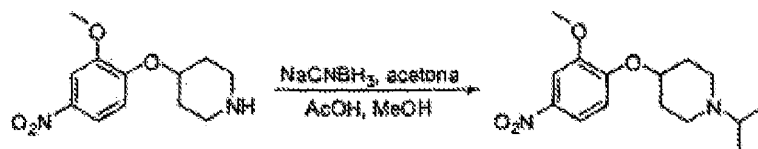
A uma mistura sob  $N_2$  de trifenilfosfina (3,10 g, 11,825 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (2,06 g, 11,825

mmol) em THF (40 mL) foi adicionado 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00g, 9,937 mmol). Depois de agitação 10 min, foi adicionado 2-metoxi-4-nitrofenol (1,00 g, 5,912 mmol). A reação foi agitada durante 16 h e evaporada sob pressão reduzida de modo a originar um óleo cor-de-laranja. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando EtOAc a 25%/hexano produzindo 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo sob a forma de um sólido bege (1,70 g, 82%). CL/EM (*m/z*): 353,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 3,23 minutos

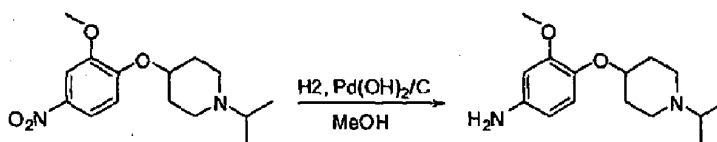
#### SÍNTESE DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA



Ácido trifluoroacético (5 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,5676 mmol, 1 eq) em diclorometano, com agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi, em seguida, evaporado, o resíduo levado até pH = 10 com solução aq. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada de modo a proporcionar o produto 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina sob a forma de um sólido amarelo-claro (137,3 mg, 96%). CL/EM (*m/z*): 253,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,81 minutos.

**SÍNTESE DE 1-ISOPROPIL-4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA**

A uma solução de ácido acético a 10% em metanol foi adicionada 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (148 mg, 0,59 mmol, 1 eq), acetona anidra (5 eq), e cianoboro-hidreto de sódio (1,5 eq). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A reação fica 85% completa. Carregou-se acetona anidra (5 eq) e cianoboro-hidreto de sódio (1,5 eq) adicionais e agitou-se durante 24 h. O solvente foi evaporado, o resíduo levado até pH = 10 com carbonato de sódio e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca com sulfato de magnésio e evaporada de modo a proporcionar 1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina sob a forma de um óleo amarelo (163 mg, 97%). CL/EM ( $m/z$ ): 295,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,96 minutos.

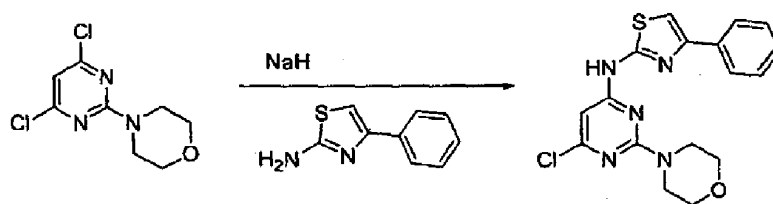
**SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-METOXIANILINA**

1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (167 mg, 0,57 mmol) foi dissolvida em 20 mL em metanol e

colocada sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionada uma quantidade catalítica de hidróxido de paládio a 20% em carbono e um balão de hidrogénio foi ligado ao balão reaccional. O balão foi "inundado" cinco vezes com hidrogénio e agitado à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio durante 16 horas. A mistura reaccional foi filtrada e lavada com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Acetonitrilo (10 mL) foi adicionado ao resíduo, rodopiado durante 10 min, e separado por decantação do filme branco. A camada em acetonitrilo foi evaporada sob pressão reduzida produzindo 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina sob a forma de um óleo castanho (131 mg, 87%). CL/EM ( $m/z$ ): 265,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  0,33 minutos.

### Método 30

#### SÍNTESE DE N-(6-CLORO-2-MORPHOLINOPIRIMIDIN-4-IL)-4-FENILTIAZOL-2-AMINA



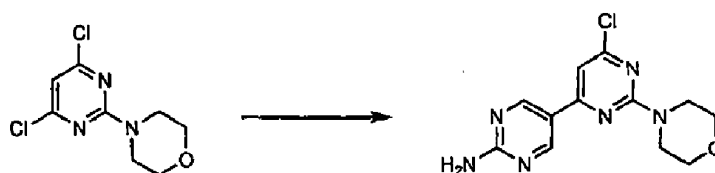
A uma solução da 4-feniltiazol-2-amina (374 mg, 2,1 mmol) em 10 mL de N,N-dimetilacetamida foi adicionado hidreto de sódio (50 mg, 2,1 mmol) à temperatura ambiente. Depois de a mistura ter sido agitada a essa temperatura durante 10 minutos, o dicloreto (470 mg, 2,0 mmol) foi

adicionado à mistura reaccional. Depois de ser agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, foi adicionado hidreto de sódio adicional (50 mg, 2,1 mmol) à mistura reaccional. A mistura foi agitada durante 1 hora e temperada com 5 mL de cloreto de amônio aq.. A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo (2 × 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL), salmoura (10 mL), em seguida secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida de modo a originar produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de gel de sílica eluída com acetato de etilo e hexano de modo a originar N-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina.

CL/EM (m/z): 374 e 376 (MH<sup>+</sup>), Rt 3,40 minutos.

### Exemplo 1

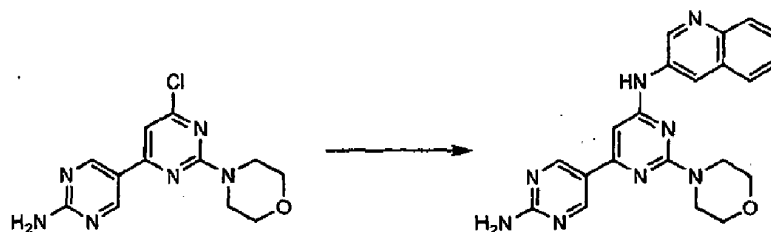
#### Preparação de N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina



4,6-Dicloro-2-morfolinopirimidina (preparada tal como no Método 22; 3,0 g, 12,9 mmol) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (3,43 g, 15,5 mmol) foram dissolvidas em DME (130 mL). Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso (2 M, 32 mL, 64 mmol) foi, em seguida, adicionado e

a mistura reaccional foi aspergida com  $N_2$  durante vários minutos.  $Pd(OAc)_2$  (145 mg, 0,65 mmol) e  $PPh_3$  (339 mg, 1,29 mmol) foram em seguida adicionados e a mistura reaccional foi aquecida a  $95^\circ C$  durante 1 h. A mistura reaccional foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente, a solução separada por decantação do resíduo sólido e concentrada. O sólido assim formado foi separado da fase aquosa. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e esta camada orgânica foi combinada com o precipitado. A remoção do solvente *in vacuo* originou um resíduo sólido que foi triturado com cerca de 20 mL de EtOAc, filtrado e evaporado sob pressão reduzida de modo a originar o produto desejado. Foi obtido produto adicional por meio de concentração do líquido-mãe e purificação do sólido que se separou por meio de trituração com EtOAc. As duas colheitas foram combinadas obtendo 1,98 g (52%) do produto desejado. CL/EM (*m/z*): 293,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,92 minutos

**N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina**



$Pd(OAc)_2$ , BINAP, carbonato de césio, THF (0,8 mL) foram misturados com 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-

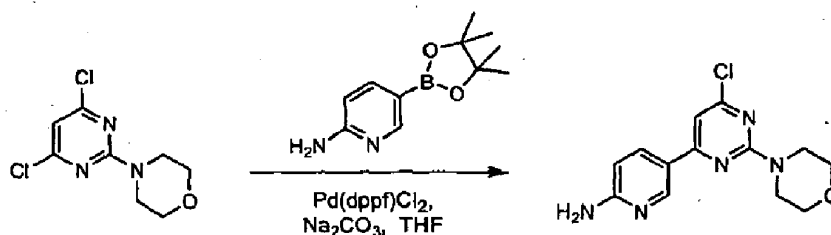


il)pirimidin-2-amina (1 eq) e quinolin-3-amina (2 eq). A mistura foi aquecida sob irradiação com microondas durante 10 minutos a 110°C. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. CL/EM ( $m/z$ ): 401,4 ( $MH^+$ ).

## Exemplo 2

### Preparação de N-(6-(6-aminopiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina

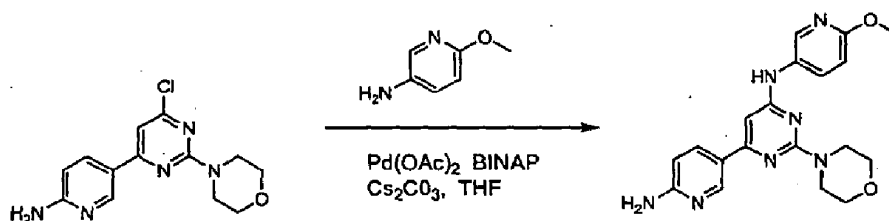
#### 5-(6-Cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina



THF (130 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. (2M, 40 mL, 80 mmol) foram adicionados a um vaso de pressão de vidro contendo 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (preparada tal como no Método 22; 4,5 g, 19,2 mmol) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (4,7 g, 21,2 mmol). A mistura resultante foi agitada e aspergida com argon durante 1-2 minutos. O catalisador, aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) e diclorometano (1,26 g, 1,54 mmol), foi, em seguida, adicionado numa porção. Depois de selagem do balão reaccional, a reacção foi aquecida a 85°C durante 1 hora com agitação. Depois de

arrefecimento até à TA, o THF foi removido sob pressão reduzida de modo a deixar um resíduo viscoso. EtOAc (450 mL) e água (50 mL) foram adicionados. Depois de agitar vigorosamente durante 1-2 minutos, os sólidos foram separados por filtração e lavados com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi separado e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto foi adicionalmente purificado por meio de cromatografia de gel de sílica de modo a originar 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (2,48 g, 44%). CL/EM (m/z): 292,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,06 minutos.

**[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-  
(6-metoxi-piridin-3-il)-amina**



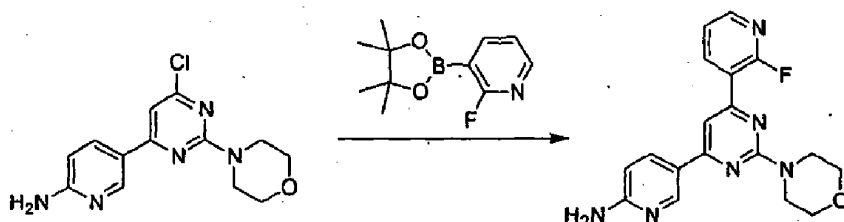
Num balão de pressão de vidro, Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,0 mg, 0,0082 mmol), BINAP (6,4 mg, 0,0102 mmol), carbonato de céσιο (20,0 mg, 0,0615 mmol) e THF (0,8 mL) foram misturados e agitados à temperatura ambiente durante 1-3 minutos. À mistura resultante foi adicionado 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (12,0 mg,

0,041 mmol) seguida de 6-metoxipiridin-3-ilamina (10,2 mg, 0,082 mmol). O vaso de pressão de vidro foi selado e agitado a 95°C durante 90 minutos. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar [6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (5,0 mg, 32%). CL/EM (m/z): 380,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,82 minutos.

### Exemplo 3

#### Preparação de 5-(6-[2-(metilsulfonamida)piridin]-3-il)-2-morfolino-pirimidin-4-il)piridin-2-amina

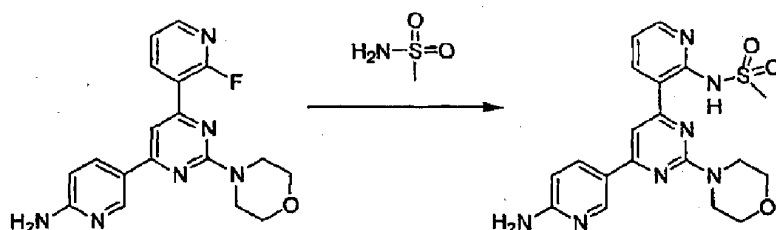
#### 5-[6-(2-fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamina



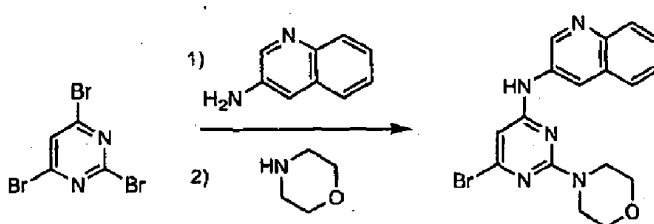
A uma solução de 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina, preparada tal como no Exemplo 2, (252 mg, 0,87 mmol) e 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (183 mg, 1,30 mmol) em DME (4 mL) foi adicionada uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 1 mL), seguida de dicloro[1,1'-bis(difenil-

fosfino) ferroceno]paládio(II)-diclorometano (71 mg, 0,087 mmol). A mistura foi aquecida num microondas durante 20 min a 120°C. A fase aquosa foi separada do DME, e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas, filtradas, e concentradas de modo a originar o produto bruto desejado que foi transportado para o passo seguinte sem purificação adicional. CLEM ( $m/z$ ): 353,3 ( $MH^+$ ), 1,84 minutos.

**N-{3-[6-(6-Amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-il}-metanossulfonamida**

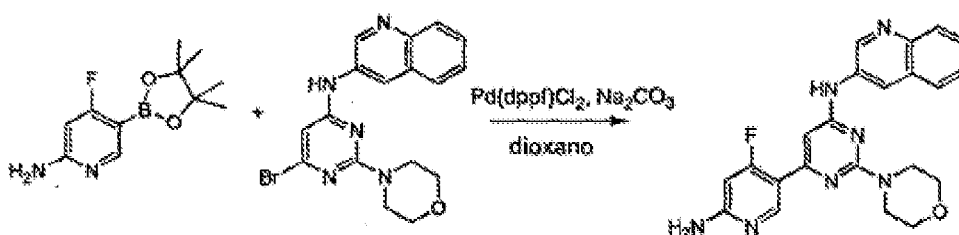


A uma solução de 5-[6-(2-fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,57 mmol) e metanossulfonamida (216 mg, 2,3 mmol) em NMP (8 mL) foi adicionado  $Cs_2CO_3$  (372 mg, 1,1 mmol). A solução foi aquecida a 125°C durante 4 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e purificada por meio de CLAR preparatória de fase reversa de modo a originar o composto em epígrafe. CL/EM ( $m/z$ ): 428,3 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,80 minutos.

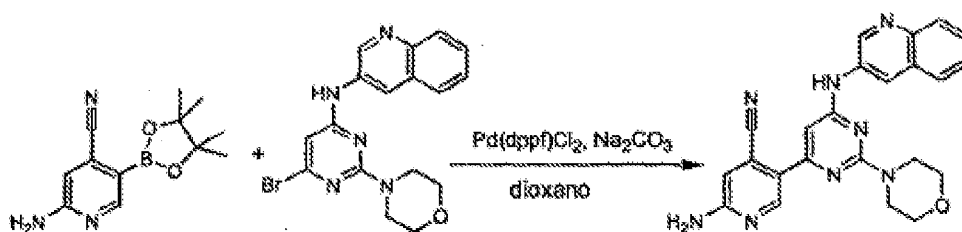
**Exemplo 4****Preparação de N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina****N-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina**

A uma solução de 2,4,6-tribromopirimidina (5,40 g, 17,2 mmol) em acetonitrilo (60 mL) foi adicionado quinolin-3-amina, seguido de DIEA (8,99 mL, 51,6 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 45°C de um dia para o outro. Morfolina (1,50 mL, 17,2 mmol) foi, em seguida, adicionada, e a mistura reaccional continuou a aquecer durante 4 h. A mistura reaccional foi, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada e dissolvida em EtOAc (cerca de 500 mL), a solução orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3x), H<sub>2</sub>O (2x), salmoura (1x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi, em seguida, evaporada na presença de gel de sílica e purificada por meio de cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc a 15-25%/Hexanos) de modo a produzir N-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina. CL/EM (m/z): 386,1 (MH<sup>+</sup>).

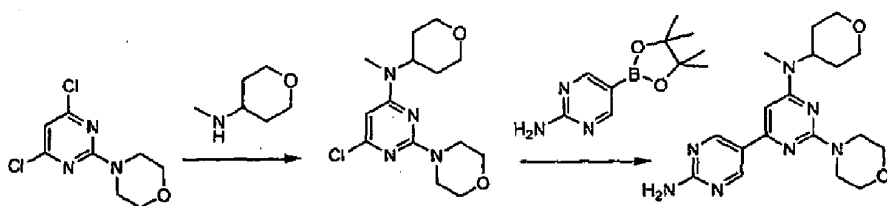
***N*-((6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina**



A uma solução de 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (preparada tal como mostrado no Método 10) em dioxano (1,7 mL, 0,13 mmol), foram adicionados *N*-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina (20 mg, 0,052 mmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)-diclorometano (11 mg, 0,013 mmol) e solução aquosa 2M de carbonato de sódio (0,6 mL, 1,2 mmol) sob árgon. O vaso de pressão foi selado e a mistura reaccional foi aquecida num reactor de microondas a 120°C durante 15 minutos. O produto bruto foi partilhado entre EtOAc (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar *N*-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina sob a forma de pó amarelo (14 mg, 26%). CL/EM (*m/z*): 418,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,31 minutos.

**Exemplo 5****Preparação de 2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo**

À solução de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-4-carbonitrilo bruto (preparado tal como no Método 11) (25 mg, 0,13 mmol) em dioxano (1,8 mL) num vaso de pressão, foi adicionada (6-bromo-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-quinolin-3-il-amina (19,4 mg, 0,05 mmol) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. (2M, 0,6 mL, 1,2 mmol). Depois de purgar a mistura reaccional com árgon, foi adicionado aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II) e diclorometano (10,3 mg, 0,01 mmol) numa porção. O vaso de pressão foi selado e a mistura foi aquecida num microondas a 120°C durante 900 segundos. A mistura bruta foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar 2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo (4,4 mg, 20%). CL/EM (*m/z*): 425,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,03 minutos.

**Exemplo 6****Preparação de N<sup>6</sup>-metil-2-morfolino-N<sup>6</sup>-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina****N-Metiltetra-hidro-2H-piran-4-amina**

Tetra-hidro-2H-piran-4-amina (90 mg, 0,9 mmol) foi adicionada a uma solução de formaldeído (solução a 37% em água, 0,091 mL, 1,13 mmol) e ácido acético (0,162 mL) em ACN (0,8 mL). Depois de agitação durante 5 minutos, foi adicionado Na(CN)BH<sub>3</sub> (60 mg, 1,13 mmol) numa porção à TA. Depois de 1 hora, foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em excesso à reacção até torná-la alcalina. Depois de agitação durante 15 minutos, a reacção foi filtrada a fim de remover os sólidos e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto, N-metiltetra-hidro-2H-piran-4-amina, foi utilizado para o deslocamento seguinte sem purificação adicional. CL/EM (m/z): 116,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 0,34 minutos.

**6-cloro-N-metil-2-morfolino-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina**

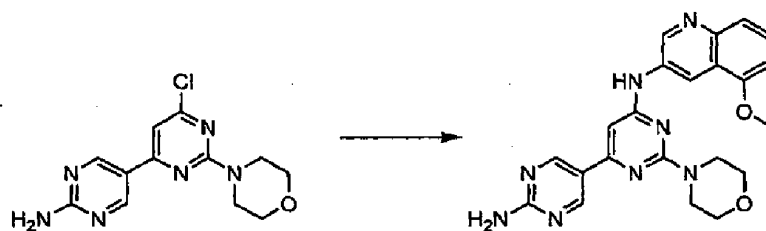
A N-metiltetra-hidro-2H-piran-4-amina bruta (104



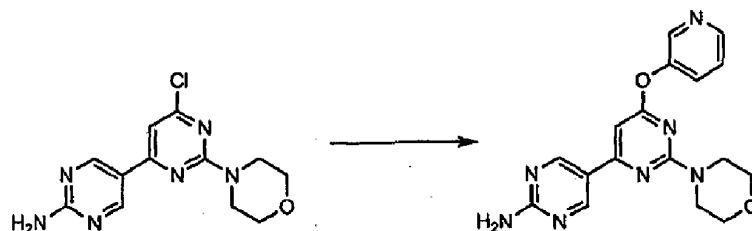
mg, 0,9 mmol) foi dissolvida em NMP (0,8 mL). À solução, foram adicionados  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (366 mg, 1,13 mmol) e 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (preparada tal como no Método 22) (80 mg, 0,34 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi aquecida até 95°C. Depois de 90 minutos, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e purificada por meio de CLAR preparativa de fase reversa produzindo 24 mg (23%) de 6-cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-amina pura. CL/EM (*m/z*): 313,2 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  2,61 minutos.

***N*<sup>6</sup>-metil-2-morfolino-*N*<sup>6</sup>-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina**

A uma mistura "inundada" de árgon de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (42 mg, 0,19 mmol), 6-cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-amina (12 mg, 0,038 mmol) em THF (0,8 mL), e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2*M*, 0,27 mL) aq. num vaso de pressão, foi adicionado aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) e diclorometano (8 mg, 0,0095 mmol) numa porção. O vaso de pressão foi selado e a mistura foi aquecida num microondas a 120°C durante 600 segundos. A mistura bruta foi filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar *N*<sup>6</sup>-metil-2-morfolino-*N*<sup>6</sup>-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina (4,6 mg, 32%). CL/EM (*m/z*): 372,2 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  1,76 minutos.

**Exemplo 7****Preparação de N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-pirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina**

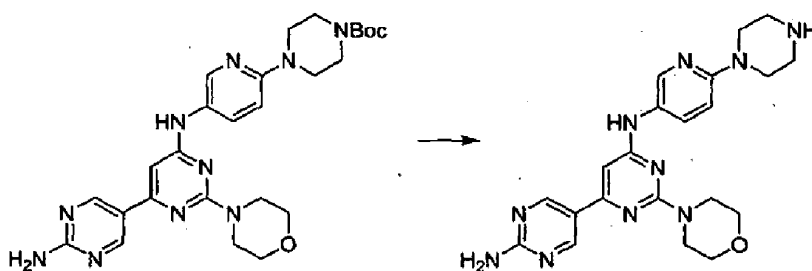
O composto desejado foi preparado tal como descrito no Exemplo 2: Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, carbonato de césio, THF (0,8 mL) foram misturados com 5-(6-cloro-2-morfolino-pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (1 eq.) e 5-metoxiquinolin-3-amina (2 eq), que foi preparada tal como mostrado no Método 20. A mistura foi aquecida sob irradiação com microondas durante 10 minutos a 110°C. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa. CL/EM (m/z): 431,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,03 minutos.

**Exemplo 8****Preparação de 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina**

5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (10 mg, 0,034 mmol, preparada tal como no exemplo 1), *tert*-butóxido de potássio (6 mg, 0,051 mmol), piridin-3-ol (5 mg, 0,051 mmol) e DMSO (0,5 mL) foram todos combinados em conjunto e aquecidos a 110°C durante 2 dias. O produto bruto foi purificado directamente por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (5,1 mg, 32%). CL/EM (*m/z*): 352,1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,83 minutos.

### Exemplo 9

#### Preparação de 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina

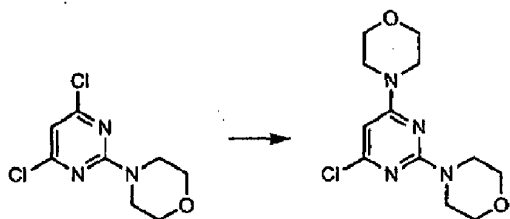


A 4-(5-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilamino)piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparado tal como descrito no Exemplo 1 a partir de 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina e 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de

*tert*-butilo comercialmente disponível, 30 mg, 0,06 mmol) foram adicionados 5 mL de HCl 4N em dioxano. Depois de agitação durante uma hora, a solução foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo e água 3:1 e liofilizado de modo a proporcionar o produto desejado CL/EM (*m/z*): 435,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,52 minutos.

### Exemplo 10

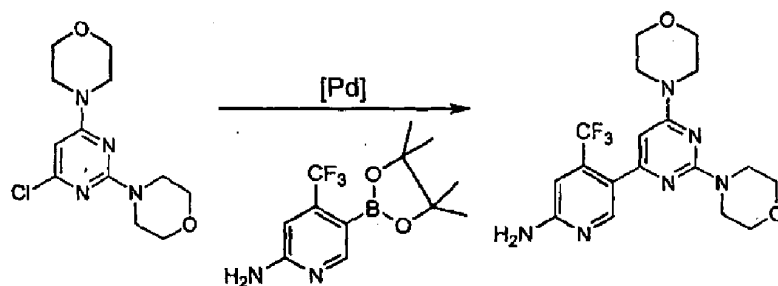
#### Preparação de 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina



A uma lama de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (preparada tal como no Método 22, 2,0 g, 8,54 mmol) em NMP (14 mL), foi adicionada trietilamina (1,43 mL, 10,25 mmol). A mistura heterogênea foi agitada durante 15 minutos, em seguida tratada com morfolina (0,75 mL, 8,54 mmol). Depois de refluxo a 85°C sob argon durante 2 horas, a solução foi arrefecida, em seguida adicionada a EtOAc (160 mL). A solução orgânica foi lavada com 25 mL de NaHCO<sub>3</sub>(sat.) (2 x), água (2 x) e salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi dissolvido em 200 mL de EtOAc e filtrado através da almofada de SiO<sub>2</sub>, eluindo adicionalmente com EtOAc, produzindo 2,2 g (93%) de 2,4-

dimorfolino-6-cloropirimidina sob a forma de um sólido esbranquiçado. CLEM ( $m/z$ ): 285,0 ( $MH^+$ ),  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,86 (s, 1H), 3,71-3,76(m, 12H), 3,52-3,56(m, 4H).

**4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina**

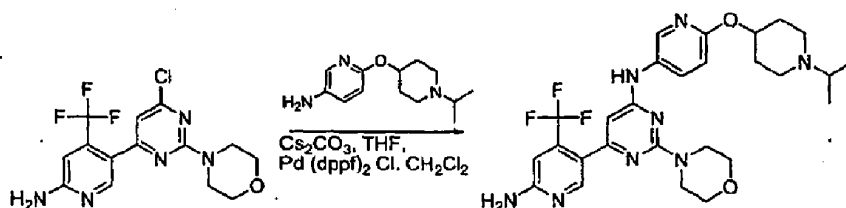


Gás árgon foi feito borbulhar através duma mistura heterogénea de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina (4,1 g, 14,3 mmol) e 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (16,5 g, 57,3 mmol) em 1,2-dimetoxietano e  $Na_2CO_3$  2M (3:1) durante 20 minutos. Foi adicionado cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (292 mg, 0,36 mmol) e o vaso de vidro de alta pressão contendo a mistura foi selado. A mistura reaccional foi, em seguida, aquecida a  $90^\circ C$  durante 15 horas, arrefecida e diluída com EtOAc (300 mL). A solução orgânica foi lavada com 300 mL de uma mistura de água: $Na_2CO_3$ (sat.): $NH_4OH$ (conc.) = 5:4:1, em seguida  $NH_4Cl$ (sat), e salmoura (2x), seca sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em  $SiO_2$  (EtOAc a 50-90%/hexanos com 0,1% TEA) resultando em 5,62 g (95%) de 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfoli-

nopirimidin-4-il)piridin-2-amina sob a forma de um sólido esbranquiçado. CLEM ( $m/z$ ): 411,3 ( $MH^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,27 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,77 (s lg, 2H), 3,59-3,80 (m, 12H), 3,58-3,61 (m, 4H).

### Exemplo 11

#### Preparação de N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina



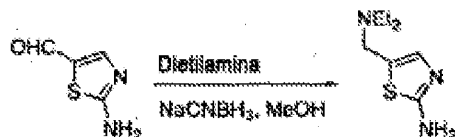
N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)-piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina foi sintetizada de acordo com o procedimento geral para a reacção de Buchwald no Exemplo 2 por meio de reacção de 6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina (preparada tal como no Método 16) com 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina. CL/EM ( $m/z$ ): 559,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,92 minutos.  $^1H$  RMN (DMSO):  $\delta$  10,27 (1H, s lg, NH); 8,41 (1H, s lg); 8,17 (1H, s); 7,98 e 7,94 (1H, 2 dupletos lg,  $J = 9,0$  Hz, 2 confórmeros); 6,97 (1H, s); 6,90 e 6,84 (1H, 2 dupletos,  $J = 9,0$  Hz, 2 confórmeros); 6,23 (1H, s lg); 5,25 e 5,15 (1H, 2 multipletos, 2 confórmeros); 3,66 (8H, s lg); 3,44 (1H, m); 3,35 (2H, m); 3,10 (2H, m); 2,22 (2H, m); 2,03 (2H, m);

1,27 (6H, sobreposição de dupletos por causa dos conformeros, ap. triplete,  $J = 5,7$  Hz).

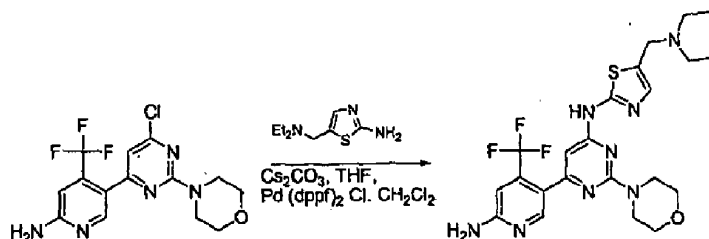
### Exemplo 12

#### Preparação de N-(5-((dietilamino)metil)tiazol-2-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina

##### 5-((dietilamino)metil)tiazol-2-amina



2-Aminotiazole-5-carbaldeído (1 eq) foi adicionado a uma solução em agitação de dietilamina (4 eq) em MeOH anidro a 0°C. Cianoboro-hidreto de sódio (1,5 eq) foi, em seguida, adicionado em porções a 0°C. A mistura reaccional foi agitada a 70°C durante 10 horas. Depois deste tempo, a solução foi temperada com H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrados de modo a proporcionar um óleo viscoso castanho. CL/EM ( $m/z$ ): 186,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 0,33 minutos.

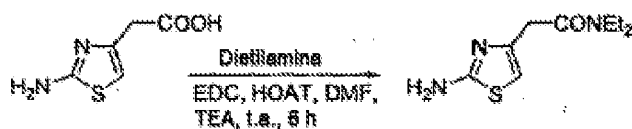


O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o procedimento geral mostrado no Exemplo 2. CL/EM ( $m/z$ ): 509,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,98 minutos.  $^1H$  RMN (DMSO):  $\delta$  11,0, (2H, s lg,  $NH_2$ ), 8,17 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,08 (1H, s lg), 6,40 (1H, s); 4,48 (2H, d lg,  $J = 4,2$  Hz); 3,80 (4H, m); 3,68 (4H, m); 3,03 (4H, q lg,  $J = 6,9$  Hz); 1,30 (6H, t,  $J = 6,9$  Hz).

### Exemplo 13

#### Síntese de 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina

##### 2-(2-aminotiazol-4-il)-N,N-dietilacetamida

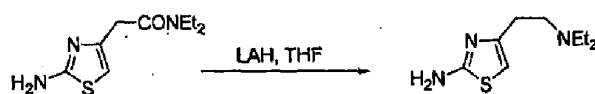


Uma mistura de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-acético (1 eq), HOAT (1 eq), EDC (1,1 eq), TEA (1 eq) e  $HNEt_2$  (1 eq) em DMA foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reaccional foi, em seguida, temperada com  $H_2O$  e concentrada. O resíduo foi dissolvido numa mistura agitada 4:1 de EtOAc e  $NaHCO_3$ (sat.). As duas fases foram separadas e a solução orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre  $Na_2SO_4$  e concentrada até à secura. O

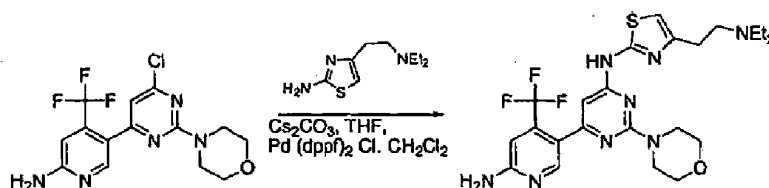


sólido resultante foi lavada duas vezes com Et<sub>2</sub>O e seco de modo a produzir o produto desejado sob a forma de um sólido branco. CL/EM (m/z): 214,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,13 minutos.

#### 4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-amina



Uma suspensão de 2-(2-aminotiazol-4-il)-N,N-dietilacetamida (1 eq) em THF foi adicionada gota a gota a uma suspensão vigorosamente agitada de LAH (1 eq) em THF a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Nesta altura, a mistura resultante foi arrefecida até 0°C e foram adicionados 1 parte de H<sub>2</sub>O, seguida de 1 parte de NaOH a 10% e por último 3 partes de H<sub>2</sub>O, gota a gota. A mistura foi agitada durante 10 minutos, filtrada, e o resíduo sólido lavado com THF. O filtrado foi recolhido e concentrado até à secura. O material bruto resultante foi lavado com Et<sub>2</sub>O duas vezes e seco de modo a proporcionar um óleo viscoso castanho. CL/EM (m/z): 200,1, (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 0,34 minutos.



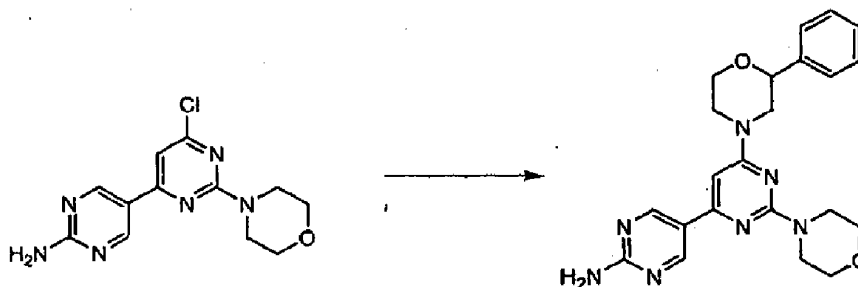
O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o procedimento geral mostrado no Exemplo 2. CL/EM ( $m/z$ ): 523,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,11 minutos.  $^1H$ -RMN (DMSO):  $\delta$  8,15 (1H, s); 7,08 (1H, s); 6,96 (1H, s); 6,38 (1H, s); 3,78 (4H, m); 3,65 (4H, m); 3,31 (2H, m); 3,13 (4H, q,  $J = 7,2$  Hz); 3,02 (2H, m); 1,20 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz).

#### Exemplo 14

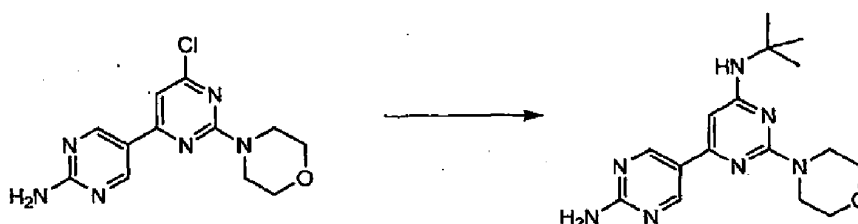
#### Preparação de $N^6$ -(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina



Uma mistura aspergida com árgon de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol) e 2-metoxietanamina (0,018 mL, 0,20 mmol) em NMP (0,8 mL) contida num vaso de pressão selado foi aquecida num microondas a 155°C durante 1000 segundos. A mistura reaccional foi filtrada e purificada por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar  $N^6$ -(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina sob a forma do sal TFA (4,0 mg, 30%). CL/EM ( $m/z$ ): 332,2 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,44 minutos.

**Exemplo 15****Preparação de 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina**

Uma mistura aspergida com árgon de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (27 mg, 0,09 mmol) e 2-fenilmorfolina (11 mg, 0,068 mmol) em NMP (0,5 mL) contida num vaso de pressão selado, foi aquecida num microondas a 170°C durante 600 segundos. A mistura reaccional foi filtrada e purificada por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina sob a forma do sal TFA (7,2 mg, 45%). CL/EM ( $m/z$ ): 420,1 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  2,20 minutos.

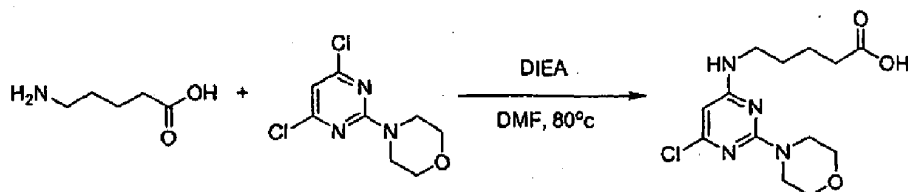
**Exemplo 16****Preparação de  $N^6$ -tert-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina**

Uma mistura aspergida com árgon de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol) e *tert*-butilamina (12,5 mg, 0,17 mmol) em NMP (0,5 mL) contida num vaso de pressão selado, foi aquecida num microondas a 175°C durante 800 segundos. Uma quantidade adicional de *tert*-butilamina (50 mg, 0,68 mmol) foi adicionada à reacção. A reacção foi novamente aquecida num microondas a 175°C durante 800 segundos e novamente a 175°C durante 800 segundos até desaparecimento do material de partida. A mistura bruta foi filtrada. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar *N*<sup>6</sup>-*tert*-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina sob a forma do sal TFA (0,9 mg, 7%). CL/EM (*m/z*): 330,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,96 minutos.

### Exemplo 17

#### Preparação de 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona

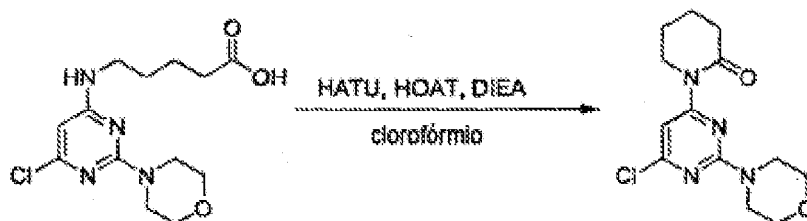
ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanóico



Ácido 5-aminopentanoico (140 mg, 1,19 mmol), 4-

(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (preparada tal como no Método 22; 234 mg, 1,0 mmol) e DIEA (0,530 mL, 3,0 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (6 mL). A solução reaccional foi agitada a 40°C durante 40 horas. A reacção foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com HCl 0,5M (40 mL), água (40 mL), salmoura (40 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada de modo a originar um sólido. O produto bruto foi cromatografado numa coluna de gel de sílica eluindo com EtOAc a 80% em hexano de modo a originar ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanóico sob a forma de um sólido branco (190 mg, 60%). CL/EM (m/z): 315,0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>f</sub> 1,79 minutos.

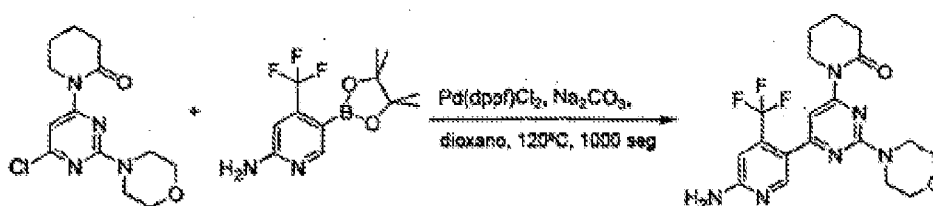
#### 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona



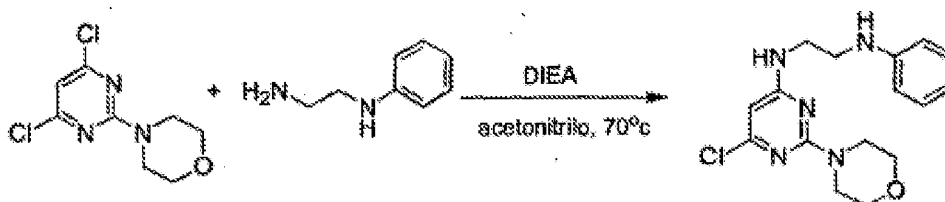
A uma solução de HATU (304 mg, 0,8 mmol), HOAT (82 mg, 0,6 mmol) e DIEA (0,209 mL, 1,2 mmol) em clorofórmio (20 mL) sob árgon, foi lentamente adicionada uma solução de ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanóico (190 mg, 0,6 mmol) em clorofórmio (10 mL). A solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Depois de a reacção ficar completa, a solução foi evaporada até à secura de modo a originar um sólido branco que foi cromatografado numa coluna de gel de sílica eluindo com EtOAc a 40%/hexano de

modo a originar 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona sob a forma de um sólido branco (62 mg, 35%). CL/EM ( $m/z$ ): 297,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,74 minutos.

**1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona**

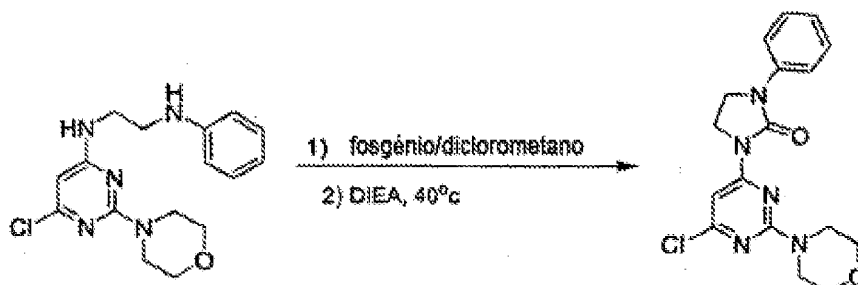


A uma suspensão de 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona (16 mg, 0,05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (preparada tal como no Método 4; 23 mg, 0,08 mmol) e aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) e diclorometano (8 mg, 0,009 mmol) em dioxano (1,1 mL), foi adicionada sob árgon solução aquosa 2M de carbonato de sódio (0,4 mL, 0,8 mmol). A mistura reaccional foi aquecida num microondas a 120°C durante 1000 segundos. O produto bruto foi partilhado entre EtOAc (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona sob a forma de um pó amarelo (8,8 mg, 42%). CL/EM ( $m/z$ ): 423,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,25 minutos.

**Exemplo 18****Preparação de 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona** **$N^1$ -(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)- $N^2$ -feniletano-1,2-diamina**

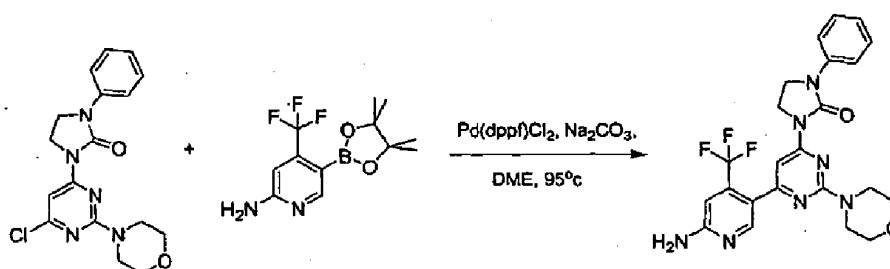
A uma solução de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (preparado tal como descrito no Método 22; 932 mg, 4,0 mmol) e DIEA (0,7 mL, 4,0 mmol) em ACN (40 mL), foi lentamente adicionado  $N^1$ -fenil-etano-1,2-diamina puro (0,523 mL, 4,0 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 70-80°C sob azoto. Depois de 20 horas, a mistura reaccional foi arrefecida, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi partilhado entre EtOAc (120 mL) e  $\text{NaHCO}_3$  0,1M (50 mL). A camada orgânica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  0,1M adicional (2x50 mL), salmoura (50 mL), seca, filtrada e concentrada de modo a originar  $N^1$ -(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)- $N^2$ -feniletano-1,2-diamina, sob a forma de um sólido esbranquiçado (1,29 g, 96%). CL/EM ( $m/z$ ): 334,0 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t$  1,94 minutos.

**1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona**



A uma solução de *N*<sup>1</sup>-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-*N*<sup>2</sup>-feniletano-1,2-diamina (100 mg, 0,3 mmol) em DCM (15 mL) a 0°C sob azoto, foi lentamente adicionada uma solução de foscênio em tolueno (1,89 M, 0,32 mL, 0,6 mmol). Depois de 20 minutos, a reacção foi deixada aquecer até à TA. Depois de 18 horas, foi adicionada DIEA (0,42 mL, 2,4 mmol) e a solução reaccional foi aquecida até 40-50°C durante 40 horas. A mistura reaccional foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de gel de sílica eluindo com EtOAc a 70%/hexano de modo a originar 1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco (94 mg, 87%). CL/EM (*m/z*): 360,1 (MH<sup>+</sup>), *R*<sub>t</sub> 3,41 minutos.

**1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona**



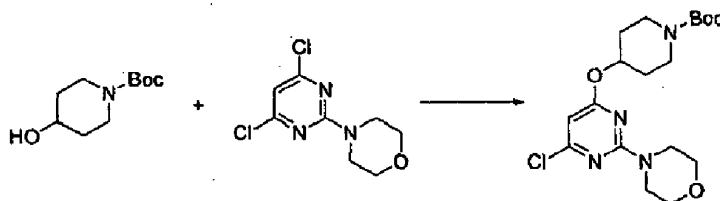


A uma suspensão de 1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona (18 mg, 0,05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (preparada tal como descrito no Método 4; 18 mg, 0,06 mmol) e aduto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) e diclorometano (3,2 mg, 0,004 mmol) em DME (1,2 mL), foi adicionada sob árgon solução aquosa 2M de carbonato de sódio (0,4 mL, 0,8 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 95°C durante 5 horas. O produto bruto foi partilhado entre EtOAc (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR preparativa de modo a originar 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona sob a forma de um pó amarelo-pálido (8,4 mg, 35% de rendimento total). CL/EM ( $m/z$ ): 448,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  3,29 minutos.

### Exemplo 19

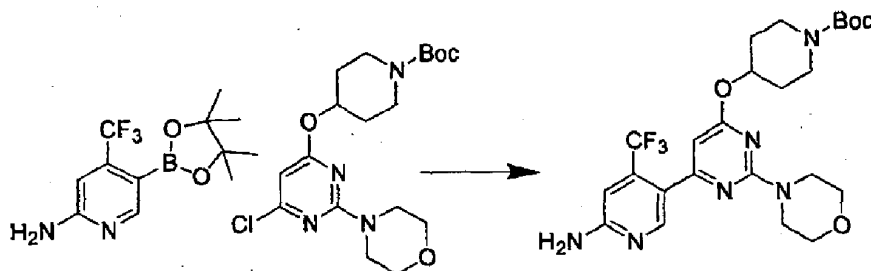
#### Preparação de 1-(4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona

##### **Passo 1: Alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina**



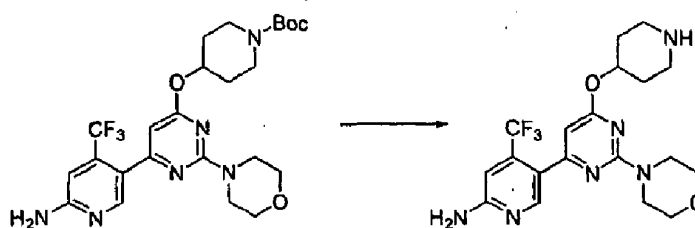
A uma solução de N-Boc-4-hidroxi piperidina (2,58 g, 12,81 mmol) em tetra-hidrofurano a 0°C sob árgon, foi adicionado hidreto de sódio (60%, 512 mg, 12,81 mmol). Depois de agitação durante 20 minutos, foi adicionada através duma seringa uma solução de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (2,0 g, 8,54 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A solução foi agitada durante 14 horas à medida que o banho de gelo aquecia até temperatura ambiente. Nesta altura, a mistura reaccional foi temperada com água (2 mL), e foi partilhada entre EtOAc (350 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(sat.) (75 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (EtOAc a 15-20% em hexanos) de modo a produzir 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de tert-butilo de sob a forma de um sólido branco (2,64 g, 77%). CLEM (*m/z*): 399,1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,00 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,74 (s, 8H), 3,64-3,74 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

**Passo 2: Reacção de Suzuki de 2-morfolino-4-alcoxi substituído-6-cloropirimidina**

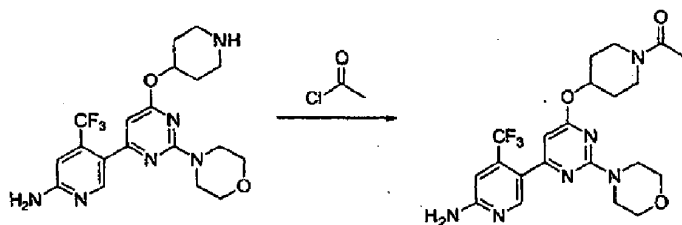


Uma mistura de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,63 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina-2-amina (preparada tal como no método 4, 325 mg, 1,13 mmol) e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25,6 mg, 0,031 mmol) em dimetoxietano/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (3:1, 8 mL) foi aquecida sob irradiação com microondas durante 15 minutos a 120°C. A mistura reaccional foi partilhada entre EtOAc (200 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(sat.) (50 mL), a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada e purificada por meio de cromatografia em SiO<sub>2</sub> (50-75% EtOAc/hexanos) de modo a produzir o produto sob a forma de um sólido branco (207 mg, 63%). CLEM (*m/z*): 525,2 (MH<sup>+</sup>).

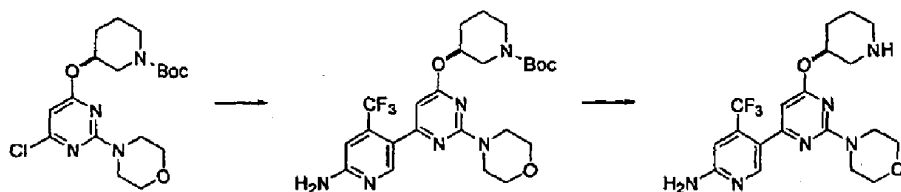
### Passo 3: Hidrólise do grupo de protecção N-Boc



Uma mistura de 4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (649 mg, 1,24 mmol) e HCl 4 M/dioxano (15 mL, 60 mmol) foi deixada repousar à temperatura ambiente durante 14 horas. Depois de remoção dos produtos voláteis *in vacuo*, foi adicionado éter dietílico (50 mL), o material foi sonicado e concentrado produzindo o bis-sal de HCl do produto desejado sob a forma de um sólido esbranquiçado. CLEM (*m/z*): 425,1 (MH<sup>+</sup>).

**Passo 4: Acilação**

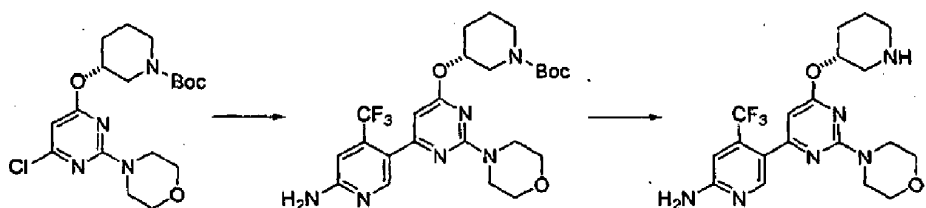
A uma solução de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina em NMP, foram adicionados diisopropiletilamina (5 eq) e cloreto de acetilo (1,5 eq). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e em seguida foi purificada directamente por meio de CLAR de fase reversa e liofilizada produzindo o sal TFA do produto. Alternativamente, depois de CLAR de fase reversa a base livre do produto pode ser isolada depois de extracção dentro de EtOAc após basificação, seguida de secagem sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e remoção de produtos voláteis *in vacuo*. CLEM (m/z): 467,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 20****Preparação de 5-(6-((S)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina**

3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo foi preparado tal como no Exemplo 19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (87%). CLEM (*m/z*): 399,1 ( $MH^+$ ). The intermediário protegido por Boc foi preparada por meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19 e foi purificado por meio de cromatografia em  $SiO_2$  (EtOAc a 30-60%/hexanos; 78%). CLEM (*m/z*): 526,0 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparada por meio de clivagem do grupo protector N-Boc tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM (*m/z*): 425,1 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 21

#### Preparação de 5-(6-((*R*)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

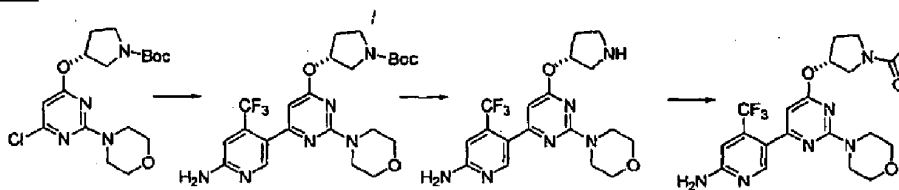


3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo foi preparado tal como no Exemplo 19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (82%). CLEM (*m/z*): 399,1 ( $MH^+$ ). O intermediário protegido por Boc foi preparado por

meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19 e foi purificado por meio de cromatografia de gel de sílica (30-60% EtOAc/hexanos, 54%). CLEM ( $m/z$ ): 526,0 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado por meio de clivagem do grupo protector N-Boc tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 425,1 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 22

#### Preparação de 1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanonona



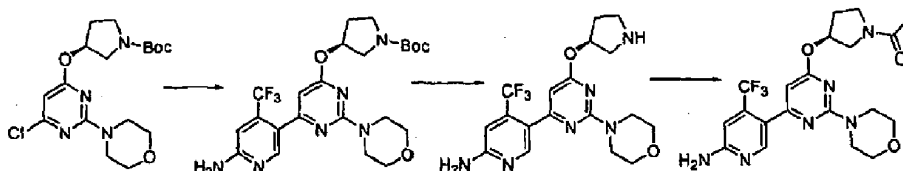
3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidino-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo foi preparado tal como no Exemplo 19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (41%). CLEM ( $m/z$ ): 385,0 ( $MH^+$ ).

O intermediário protegido por Boc foi preparado por meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19 e foi purificado por meio de CLAR de fase reversa e isolado sob a forma de base livre depois de extracção dentro de EtOAc após basificação (71%). CLEM ( $m/z$ ): 511,0 ( $MH^+$ ). A clivagem do grupo protector N-Boc foi

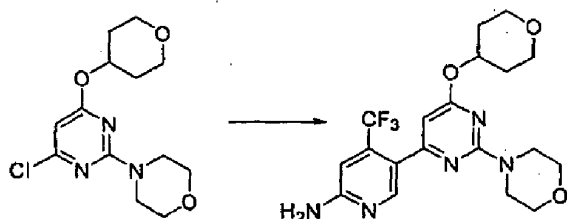
realizada tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 411,0 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado tal como no Passo 4 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 453,1 ( $MH^+$ )  $R_t$  2,18.

### Exemplo 23

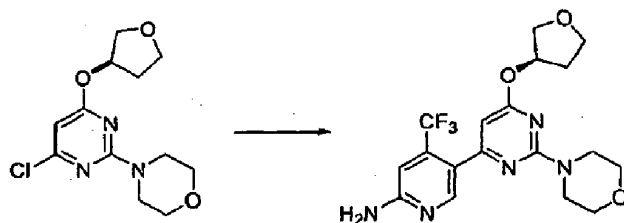
#### Preparação de 1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanolona



3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo foi preparado de acordo com Exemplo 19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (99%). CLEM ( $m/z$ ): 385,0 ( $MH^+$ ). O intermediário protegido por Boc foi preparado por meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19, purificado por meio de CLAR de fase reversa e isolado sob a forma de base livre depois de extracção dentro de EtOAc após basificação (72%). CLEM ( $m/z$ ): 511,0 ( $MH^+$ ). O grupo protector N-Boc foi clivado tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 411,0 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado tal como no Passo 4 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 453,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,18.

**Exemplo 24****Preparação de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina**

4-(4-cloro-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)morfolina foi preparada de acordo com Exemplo 19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina com 4-hidroxitetra-hidropirano (80%). CLEM ( $m/z$ ): 300,1 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado por meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19. CL/EM ( $m/z$ ): 426,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,26 minutos.

**Exemplo 25****Preparação 5-(6-((R)-tetra-hidrofurano-3-iloxi)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina**

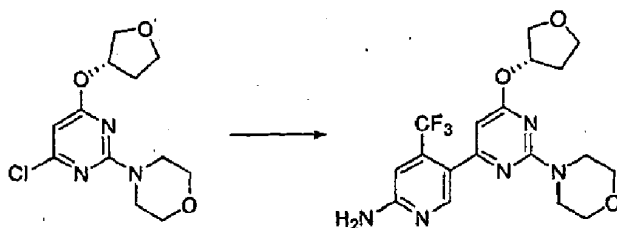
(R)-4-(4-cloro-6-(tetra-hidrofurano-3-iloxi)pirimidin-2-il)morfolina foi preparada de acordo com Exemplo



19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina com (R)-3-hidroxitetra-hidrofurano (81%). CLEM ( $m/z$ ): 286,1 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado por meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19. CL/EM ( $m/z$ ): 412,1 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 26

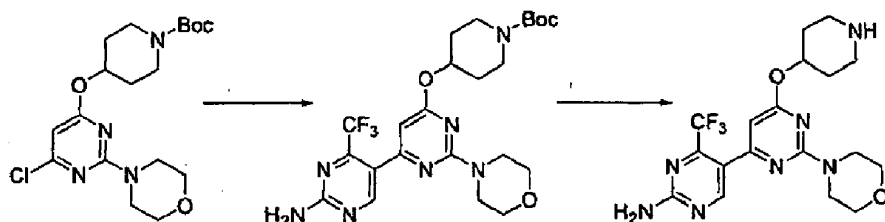
#### Preparação de 5-(6-((S)-tetra-hidrofurano-3-iloxi)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



(S)-4-(4-cloro-6-(tetra-hidrofurano-3-iloxi)pirimidin-2-il)morfolina foi preparada de acordo com Exemplo 19, Passo 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina com (S)-3-hidroxitetra-hidrofurano (85%). CLEM ( $m/z$ ): 286,1 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado por meio de reacção de Suzuki tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19. CL/EM ( $m/z$ ): 412,1 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 27

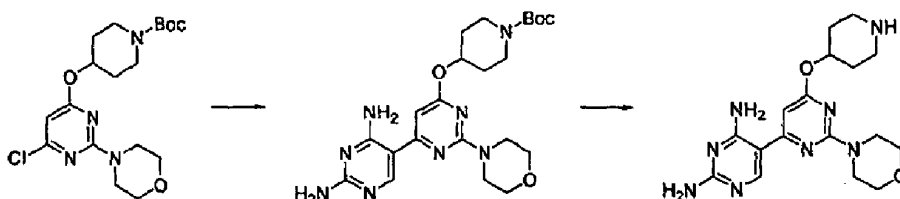
#### Preparação de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina



4-(6-(2-Amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo foi preparado por meio de reacção de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19, com 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamina (preparada tal como no Método 5). O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de gel de sílica (EtOAc a 30-50%/hexanos) (63%). CLEM ( $m/z$ ): 526,0 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparada por meio de clivagem do grupo protector N-Boc tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 426,0 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 28

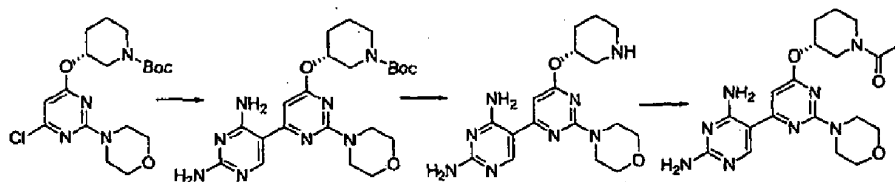
#### Preparação de 5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidino-2,4-diamina



4-(6-(2,4-Diaminopirimidin-5-il)-2-morfolino-pirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo foi preparado por meio de reacção de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19, com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidino-2,4-diamina (preparada tal como no Método 7). O produto bruto foi purificado por meio de CLAR de fase reversa e isolado sob a forma da base livre depois de extracção dentro de EtOAc após basificação (70%). CLEM ( $m/z$ ): 473,1 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi preparado por meio de clivagem do grupo protector N-Boc tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 373,0 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 29

#### Preparação de 1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona

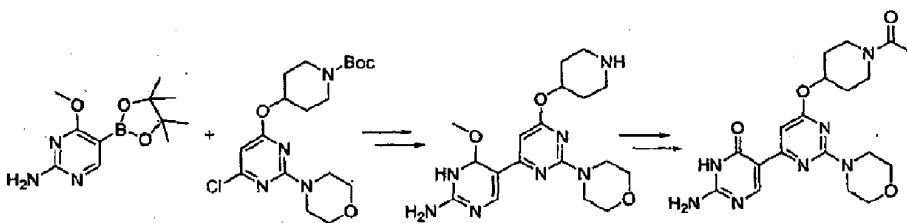


3-(6-(2,4-Diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo foi preparado por meio de reacção de Suzuki de 4-(6-cloro-

2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato, tal como mostrado no Passo 2 do Exemplo 19, com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidino-2,4-diamina. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR de fase reversa e isolado sob a forma da base livre depois de extração dentro de EtOAc após basificação (77%). CLEM ( $m/z$ ): 473,1 ( $MH^+$ ). O grupo protector N-Boc foi clivado tal como mostrado no Passo 3 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 373,0 ( $MH^+$ ). O composto em epígrafe foi sintetizado tal como mostrado no Passo 4 do Exemplo 19. CLEM ( $m/z$ ): 460,1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,51.

### Exemplo 30

#### Preparação de 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



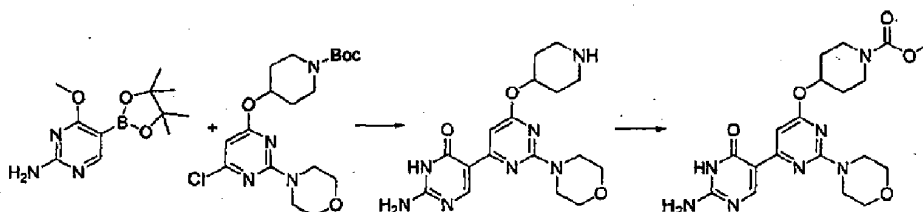
Uma mistura de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,26 mmol), éster boronato de 4-metoxi-2-aminopirimidilo (preparado tal como no Método 8, 630 mg, 2,51 mmol) e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (51 mg, 0,063 mmol) em dimetoxietano e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (3:1, 12 mL) foi aquecida sob irradiação com

microondas durante 15 minutos a 120°C. A mistura reaccional foi partilhada entre EtOAc (200 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(sat.) (50 mL), a camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (50 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas adicionalmente com EtOAc (2x100mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. A este material foi adicionado HCl 4M/dioxano (20 mL) a fim de remover o grupo Boc. Depois de repousar durante 12 horas, os produtos voláteis foram removidos in vacuo, e o resíduo foi partilhado entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e NaOH 1N (50 mL). Depois de separação, a camada aquosa foi extraída outra vez com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e em seguida CHCl<sub>3</sub> (2x150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentrados produzindo 1,6-di-hidro-6-metoxi-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (464 mg). O composto bruto e morfolina (0,9 mL, 10,45 mmol) em NMP (10 mL) foram aquecidos sob irradiação com microondas durante 15 minutos a 200°C de modo a converter a metoxi-pirimidina na pirimidona. Foi adicionada morfolina adicional (0,9 mL, 10,45 mmol) e a solução foi aquecida sob irradiação com microondas durante 15 minutos e, em seguida, 10 minutos a 200°C. Depois de arrefecimento o material foi directamente purificados por meio de CLAR de fase reversa. Depois de liofilização, o bis-sal TFA da 2-amino-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona foi isolado sob a forma de um sólido esbranquiçado (325 mg, 45%). CLEM (m/z): 374,1 (MH<sup>+</sup>). O composto em epígrafe foi

preparada por meio de acilação do grupo amino secundário tal como mostrado no Exemplo 19, Passo 4. CLEM ( $m/z$ ): 416,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  1,67.

### Exemplo 31

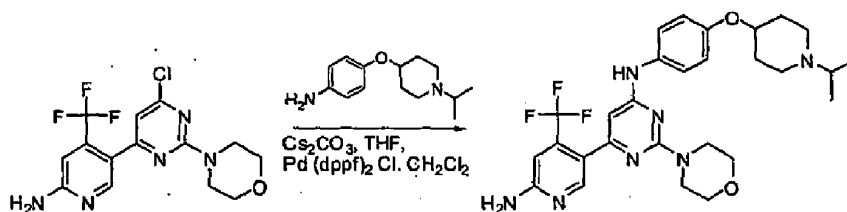
#### Preparação de 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



O composto em epígrafe foi preparada tal como no Exemplo 30, com exceção da utilização de cloroformato de metilo em vez de cloreto de acetilo no último passo. CLEM ( $m/z$ ): 432,0 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2,05.

### Exemplo 32

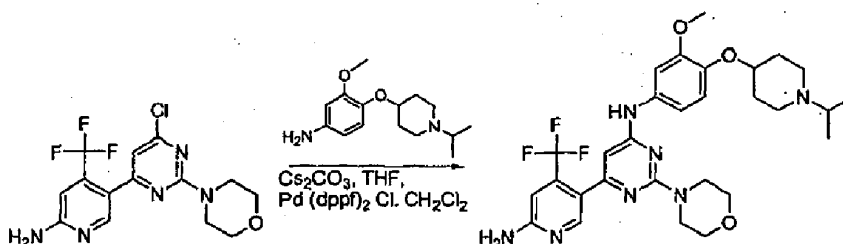
#### Preparação de 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina



Num balão de pressão de vidro, Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,0 mg, 0,022 mmol), BINAP (17,0 mg, 0,028 mmol), carbonato de céσιο (72,0 mg, 0,22 mmol) e THF (2,0 mL) foram misturados e agitados à temperatura ambiente durante 1-3 minutos. À mistura resultante foi adicionado 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,11 mmol), seguida de 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina (37,0 mg, 0,16 mmol). The vaso de pressão de vidro foi selado, agitado, e aquecido em microondas sob irradiação a 110°C durante 10 minutos. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina (3,0 mg, 5%). CL/EM (m/z): 558,3(MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,90 minutos.

### Exemplo 33

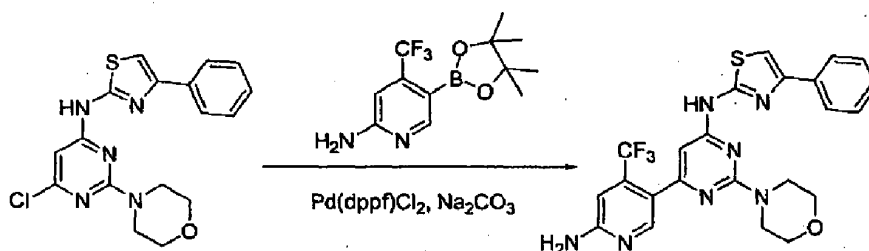
#### Preparação de 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina



Num balão de pressão de vidro, Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,0 mg, 0,02 mmol), BINAP (17,0 mg, 0,028 mmol), carbonato de césio (72,0 mg, 0,22 mmol) e THF (2,0 mL) foram misturados e agitados à temperatura ambiente durante 1-3 minutos. À mistura resultante foi adicionada 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,11 mmol), seguida de 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxianilina (46,6 mg, 0,16 mmol). O vaso de pressão de vidro foi selado, agitado, e aquecido em microondas sob irradiação a 120°C durante 10 minutos. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de CLAR preparativa de fase reversa de modo a originar 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina (6,6 mg, 10%). CL/EM (*m/z*): 588,3(MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1,92 minutos.

#### Exemplo 34

#### Síntese de N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina

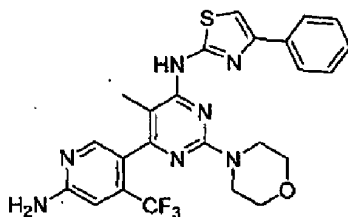




Uma solução de N-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina (15 mg, 0,040 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (23 mg, 0,080 mmol) e cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (6,6 mg, 0,0080 mmol) em 0,5 mL de 1,4-dioxano e 0,05 mL de carbonato de sódio aq. 2M foi aquecida no microondas a 120°C durante 600 segundos. O produto bruto foi purificado por meio de CLAR prep. de fase reversa de modo a originar N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina. CL/EM (m/z): 500 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,46 minutos.

### Exemplos 35

#### Preparação de N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina



N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina foi preparada de acordo com Exemplo 35. CL/EM (m/z): 514 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2,62 minutos.

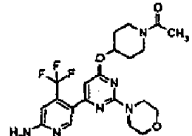
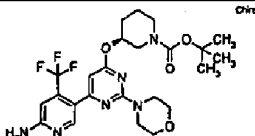
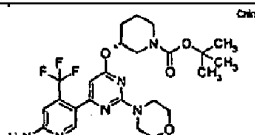
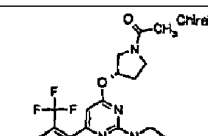
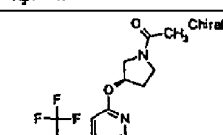
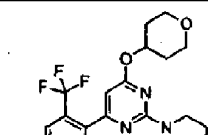
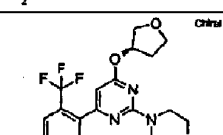
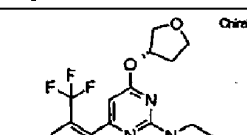
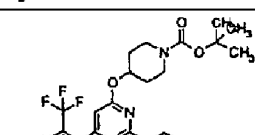
TABELA 1

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
1		401,4, 2,00		++++	++++	++++
2		380,1, 1,82	9,67 L	++++	N/D	N/D
3		428,2, 2,09	11,50 L	++++	++++	++++
4		418,0	1,99	++++	++++	++++
5		425,0	11,16 L	++++	+++	++++
6		372,2	8,74 L	++++	N/D	+++
7		2,03	431,2, 11,11 L	++++	++++	++++
8		352,1, 1,83	7,96 L	++++	++++	++++
9		435,2, 1,52	6,45 L	++++	++++	++++

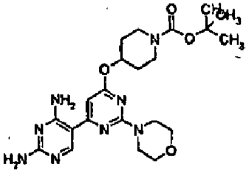
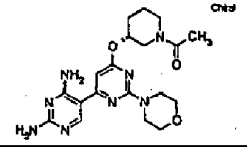
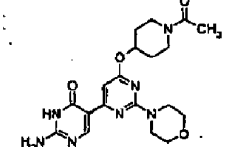
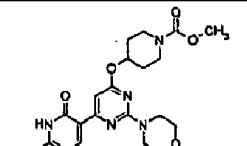
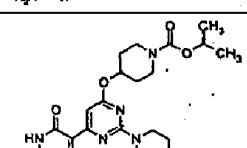
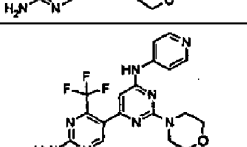
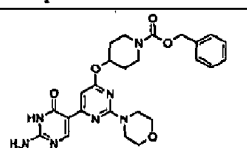
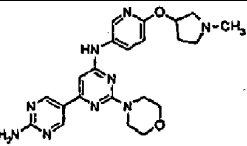
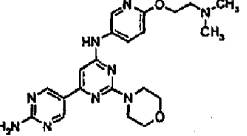
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
10		411,3, 1,88		++++	++++	++++
11		559,2, 1,92		++++	++++	++++
12		509,0, 1,72	1,98	++++	++++	+++
13		523,1, 2,02	2,11	++++	++++	+++
14		332,2	7,50 L	++++	N/D	+++
15		420,1	13,14 L	++++	++++	++++
16		330,2	10,83 L	++++	N/D	+++
17		423,1	2,57	++++	N/D	+++
18		486	3,23	++++	N/D	+++

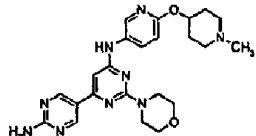
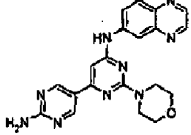
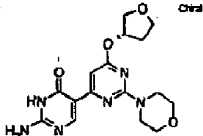
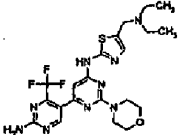
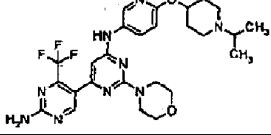
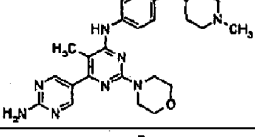
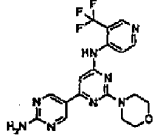
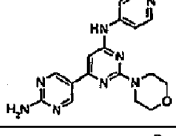
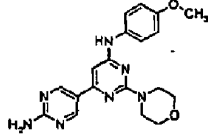
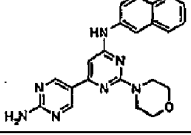
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
19		467,1, 2,36		++++	N/D	+++
20		525,0, 3,42		++++	N/D	+++
21		525,0, 3,42		++++	N/D	N/D
22		453,1, 2,18		++++	N/D	+++
23		453,1, 2,18		++++	N/D	N/D
24		426,1, 2,26	2,54	++++	++++	++++
25		412,1, 2,47		++++	++++	+++
26		412,1, 2,19	2,47, (12,34)	++++	N/D	+++
27		526,0, 4,30		++++	++++	++++

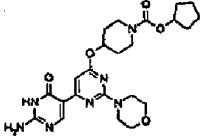
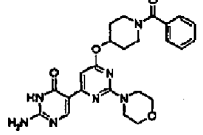
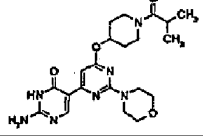
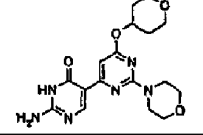
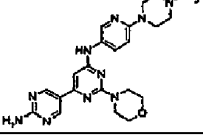
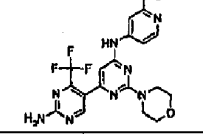
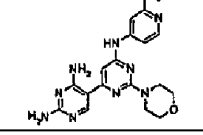
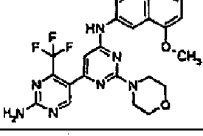
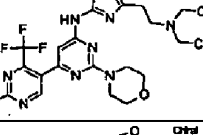
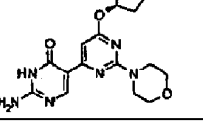
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
28		473,1, 3,02		++++	++++	++++
29		415,1, 2,06		++++	++++	+++
30		416,0, 1,67		++++	++++	++++
31		432,0, 2,05		++++	++++	++++
32		460,1, 2,51		++++	++++	++++
33		419,0, 2,17		++++	++++	++++
34		508,0, 2,17	2,96, (14,82)	++++	++++	++++
35		450,2, 1,61		++++	++++	++++
36		438,1, 1,61		++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
37		464,4, 1,53		++++	++++	++++
38		402,2, 1,88 min		++++	++++	++++
39		361,0, 1,44	1,73, (8,13)	++++	++++	++++
40		510,1, 1,98	2,18	++++	++++	++++
41		560,2, 1,93	1,98	++++	++++	++++
42		478,4, 1,59		++++	++++	++++
43		419,1	9,23 L	++++	++++	++++
44		351,1	8,23 L	++++	++++	++++
45		375,0, 2,11	2,41	++++	++++	+++
46		401,1, 1,70	1,70	++++	++++	++++

(continuação)

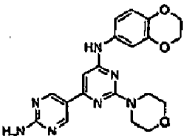
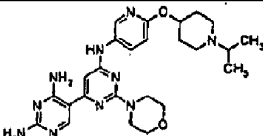
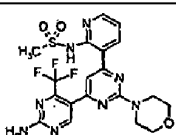
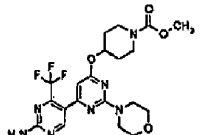
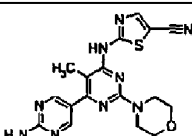
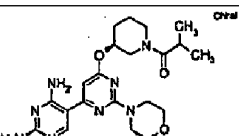
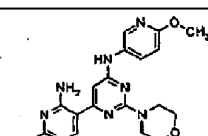
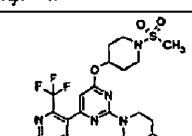
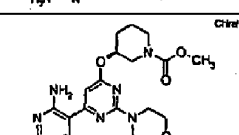
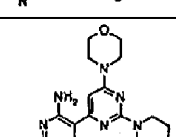
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
47		486,1, 2,11	2,76, (14,49)	++++	++++	++++
48		478,0, 1,79	2,23, (11,48)	++++	++++	++++
49		444,1, 1,70	2,06, (10,23)	++++	++++	++++
50		375,1, 1,80	1,82, (8,95)	++++	++++	++++
51		449,1, 1,51	6,56 L	++++	++++	++++
52		433,0, 2,30		++++	++++	++++
53		380,1, 1,65		++++	++++	++++
54		498,9, 2,55		++++	++++	++++
55		524,1, 2,10	2,37	++++	++++	++++
56		361,0, 1,45	1,64, (8,18)	++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
57		366,1, 1,85	1,95	++++	++++	++++
58		452,0, 1,65		++++	++++	++++
59		457,2 ,1,72	1,71	++++	++++	++++
60		431,2, 1,95	10,48 L	++++	++++	++++
61		447,4, 2,85		++++	++++	++++
62		532,0, 1,85		++++	++++	++++
63		431,2, 2,43		++++	++++	++++
64		444,4, 1,66		++++	++++	++++
65		392,3, 2,55		++++	++++	++++
66		427,1, 3,21		++++	++++	+++



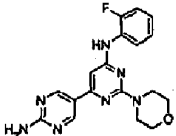
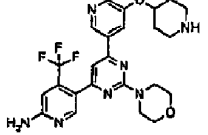
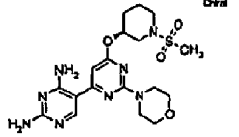
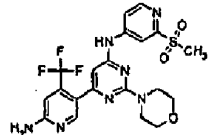
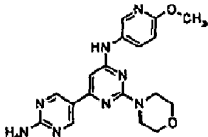
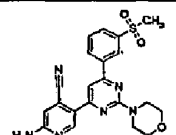
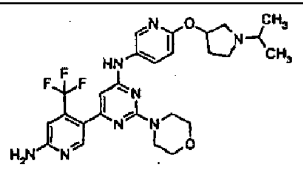
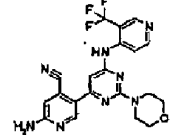
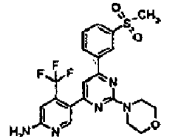
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
67		408,1, 1,98	2,16	++++	++++	++++
68		507,2, 1,79	1,78	++++	++++	++++
69		496,9, 2,40	3,39, (16,57)	++++	++++	++++
70		484,0, 3,36		++++	++++	++++
71		396,3, 2,32		++++	++++	++++
72		443,2, 2,45		++++	++++	+++
73		396,1, 1,58	1,89, (9,53)	++++	++++	+++
74		504,0, 3,19		++++	++++	++++
75		431,2, 2,38		++++	++++	+++
76		359,1, 1,42		++++	++++	+++

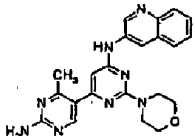
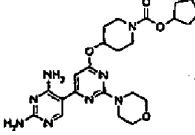
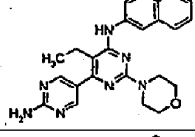
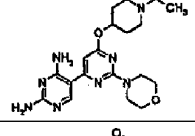
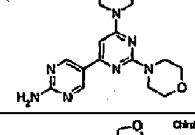
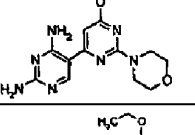
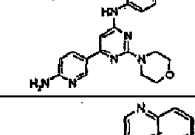
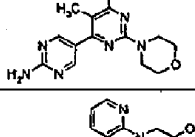
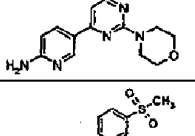
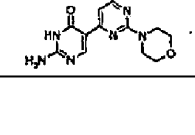
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
77		360,0, 1,47	1,79, (8,61)	++++	++++	++++
78		496,9, 2,42		++++	++++	++++
79		544,2, 1,97	2,04	++++	++++	+++
80		410,1, 1,91	10,36 L	++++	++++	++++
81		431,0, 2,45		++++	++++	++++
82		400,0, 1,74	1,76	++++	++++	++++
83		529,2, 2,98		++++	++++	+++
84		374,1, 2,13		++++	++++	++++
85		412,0, 2,03		++++	++++	++++
86		545,6, 1,78		++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
87		368,1, 2,05	2,26	++++	++++	+++
88		502,1, 1,89	1,95	++++	++++	+++
89		451,1, 2,30		++++	++++	++++
90		496	2,29	++++	++++	++++
91		381,4, 1,95		++++	++++	++++
92		437,1, 2,8 2,33		++++	++++	+++
93		545,6, 1,78		++++	++++	+++
94		443,1	2,07	++++	++++	++++
95		480,4, 2,13	2,85, (14,41)	++++	++++	+++

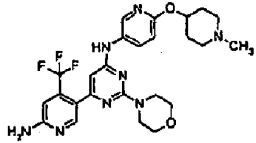
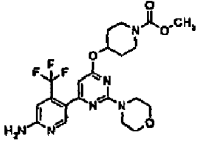
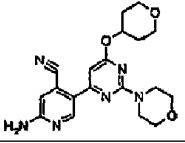
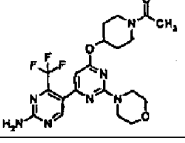
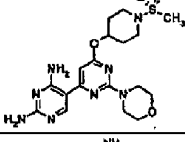
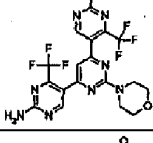
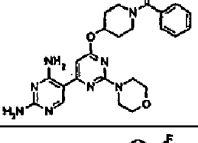
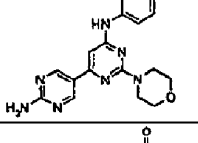
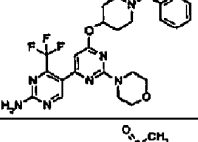
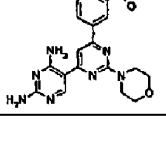
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
96		415,3, 1,90		++++	++++	++++
97		485,1, 3,04		++++	++++	+++
98		429,2	8,99 L	++++	++++	++++
99		415,1, 1,97		++++	++++	+++
100		344,1	7,58 L	++++	++++	++++
101		360,1, 2,05		++++	++++	+++
102		394,2, 1,85	1,92	++++	++++	++++
103		415,3, 1,68		++++	++++	++++
104		394,4, 1,62		++++	++++	+++
105		428,9, 1,72	2,25, (10,78)	++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
106		496,0, 3,28		++++	++++	++++
107		443,4, 2,70		++++	++++	+++
108		360,1, 2,05		++++	++++	++++
109		496,0, 2,07	2,39	++++	++++	+++
110		432,1	1,97	++++	++++	++++
111		368,0; 2,15	2,48	++++	++++	+++
112		427,1	2,08	++++	++++	+++
113		501,1, 2,34	14,12 L	++++	++++	+++
114		377,0, 1,54		++++	++++	+++
115		512,0, 3,96		++++	++++	+++

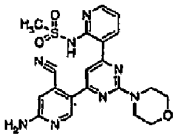
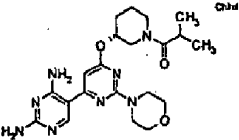
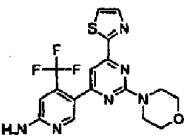
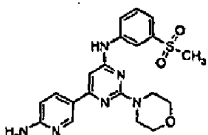
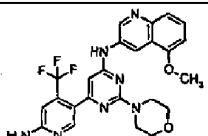
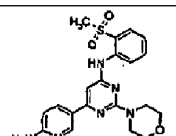
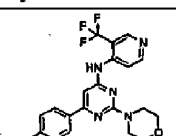
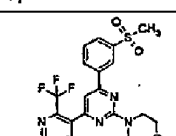
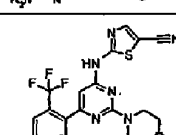
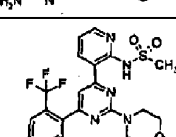
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
116		531,5, 1,77		++++	++++	+++
117		483,1, 2,37	2,82, (14,09)	++++	++++	+++
118		383,0, 2,76	2,53	++++	++++	++++
119		468,0, 2,70		++++	++++	++++
120		451,0, 2,28		++++	++++	+++
121		487,9	3,45	++++	++++	++++
122		477,1, 2,60		++++	++++	++++
123		368,1, 2,09	2,34	++++	++++	+++
124		530,0, 3,53		++++	++++	++++
125		428,0, 2,38		++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
126		466,1, 2,25	2,62	++++	++++	+++
127		451,1, 2,25		++++	++++	+++
128		496,1	2,26	++++	++++	+++
129		530,1, 1,93	1,99	++++	++++	+++
130		364,1, 1,69	1,76	++++	++++	++++
131		459,1, 2,82		++++	++++	++++
132		259,2, 1,27	1,34, (6,23)	++++	++++	+++
133		471,2, 1,79	1,88	++++	++++	++++
134		443,2, 2,37		++++	++++	++++
135		390,1, 1,85	9,52 L	++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
136		453,0, 2,29	2,76	++++	++++	++++
137		443,2, 2,38		++++	++++	+++
138		409,0, 2,95		++++	++++	+++
139		427,1	2,03	++++	++++	+++
140		498,5, 2,36		++++	++++	+++
141		427	2,38	++++	++++	+++
142		418,1, 1,78	8,81 L	++++	++++	++++
143		480,9, 2,46	3,50, (17,16)	++++	++++	++++
144		448,9, 2,76		++++	++++	+++
145		496,0, 2,35	2,75	++++	++++	+++



(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
146		507,2, 3,12		++++	++++	++++
147		416,0, 1,98		++++	++++	++++
148		380,1	1,78	++++	++++	++
149		478,9, 1,75		++++	++++	+++
150		517,5, 1,78		++++	++++	++++
151		449,0, 2,42		++++	++++	+++
152		375,0	2,22	++++	++++	+++
153		486,4, 2,12		++++	++++	++++
154		445,3, 2,02		++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
155		384,0, 2,04	2,28	++++	++++	+++
156		430,2, 2,05	11,18 L	++++	++++	++++
157		478,1, 2,40	14,67 L	++++	++++	++
158		486,9, 2,48		++++	++++	++++
159		495,0, 2,57	3,13	++++	++++	+++
160		358,1	8,00 L	++++	++++	+++
161		431,4, 1,96		++++	++++	++++
162		368,2	1,84	++++	++++	++++
163		416,1	2,23	++++	++++	+++
164		475,9, 2,69		++++	++++	++++

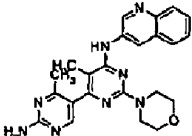
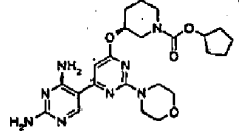
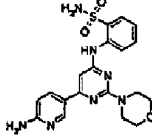
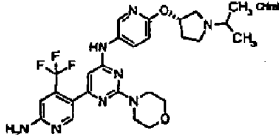
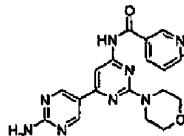
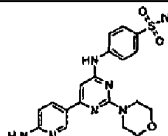
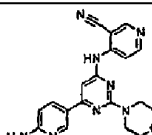
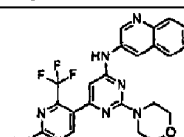
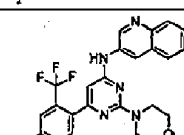
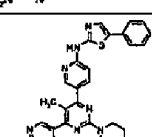
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
165		445,9, 1,95	2,57, (12,84)	++++	++++	++++
166		392,1	1,62	++++	++++	+++
167		459,2, 2,71		++++	++++	+++
168		389,1	2,38	++++	++++	++++
169		418,3, 1,70	2,16, (10,66)	++++	++++	++++
170		462,9, 2,41		++++	++++	++++
171		498,1	1,92	++++	++++	++++
172		391,2	2,62	++++	++++	+++
173		495,0	2,32	++++	++++	+++
174		391,1	2,14	++++	++++	+++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
175		434,3, 1,95		++++	++++	++++
176		560,0, 4,28		++++	++++	+++
177		445,3, 1,79		++++	++++	++++
178		462,0, 2,19 1,98		++++	++++	+++
179		374,0, 2,16	2,48	++++	++++	+++
180		434,1	2,4	++++	++++	+++
181		513,1, 1,76	1,72	++++	++++	++++
182		497,2, 1,90	9,89 L	++++	++++	++++
183		400,4, 2,03		++++	++++	++++
184		350,1	7,65 L	++++	++++	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
185		429,4, 1,67		++++	++++	++++
186		485,1, 2,91		++++	++++	+++
187		428,1	2,17	++++	++++	+++
188		545,2, 1,84	1,89	++++	++++	+++
189		379,4, 1,42		++++	++++	+++
190		428,1	1,85	++++	++++	+++
191		375,1, 1,75	1,74	++++	++++	+++
192		469,4, 2,44		++++	++++	++++
193		468,4, 2,26		++++	++++	++++
194		524,5, 2,44	3,44	++++	++++	+++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
195		434,3, 2,06		++++	++++	++++
196		368,1, 1,63 1,69		++++	++++	++++
197		392,1	1,68	++++	++++	+++
198		437,2, 1,60	1,45	++++	++++	N/D
199		448,4, 2,24		++++	++++	+++
200		430,1, 1,84	9,55 L	++++	++++	++++
201		414,1, 1,85	9,53 L	++++	++++	++++
202		418,3	2,16	++++	++++	++++
203		490,1, 1,83 1,85		++++	++++	+++
204		476,1, 2,42	2,86	++++	++++	++

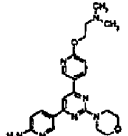
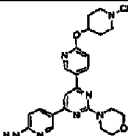
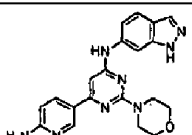
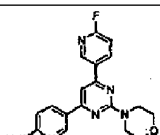
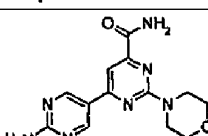
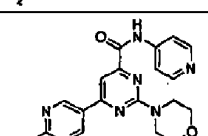
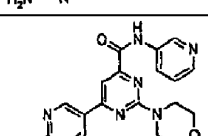
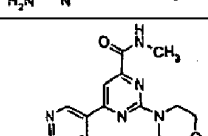
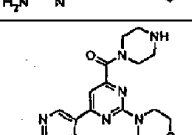
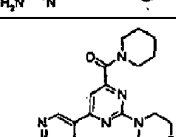
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
205		316,2, 1,45		++++	++++	+++
206		431,0, 1,91	2,16	++++	++++	++++
207		564,1	3,08	++++	+++	++++
208		445,0, 1,50	1,78, (8,91)	++++	+++	++
209		351,0, 2,12	2,88, (14,36)	++++	+++	+++
210		459,4, 2,80		++++	+++	+++
211		430,2, 2,02	2,14	++++	+++	++++
212		455,5, 1,53		++++	+++	++
213		428,2, 8,55 L 1,74		++++	+++	++++
214		444,0, 2,06		++++	+++	++





(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
225		422,2, 1,84	1,86	++++	N/D	N/D
226		448,3, 1,93	1,94	++++	N/D	N/D
227		389,2, 1,93	1,93	++++	N/D	+++
228		353,1, 2,25	2,55	++++	N/D	N/D
229		302,1, 1,68	1,74	++++	N/D	N/D
230		379,1, 1,73	1,74	++++	N/D	+++
231		379,1, 1,75	1,78	++++	N/D	+++
232		316,1, 1,84	2,24	++++	N/D	++
233		371,2, 1,49	1,39	++++	N/D	+++
234		370,0, 2,12	2,37	++++	N/D	++

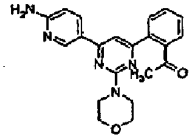
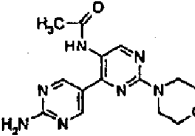
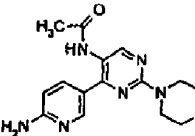
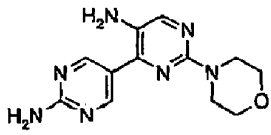
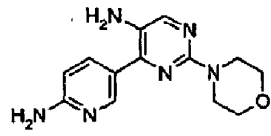
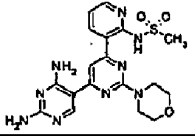
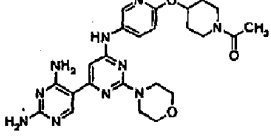
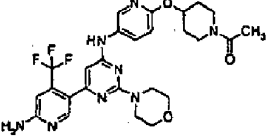
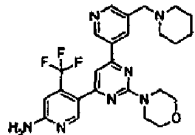
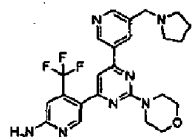
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
235		385,2, 1,50	1,40	++++	N/D	+++
236		303,1, 1,65	1,70	++++	N/D	N/D
237		284,1, 2,12	2,56	++++	N/D	+++
238		495,0	2,3	++++	N/D	+++
239		443,1	2,63	++++	N/D	+++
240		495, 2,20	3,29	++++	N/D	N/D
241		452,0	2,57	++++	N/D	+++
242		461,1	1,85	++++	N/D	+++
243		486, 2,01	2,26	++++	N/D	N/D
244		413, 2,13	2,41	++++	N/D	+++

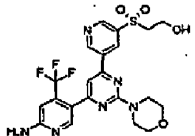
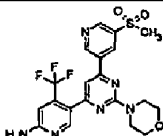
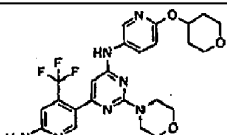
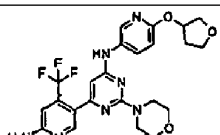
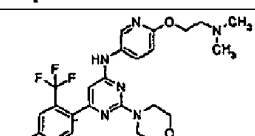
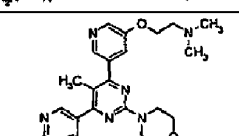
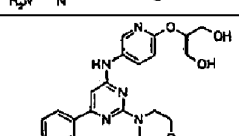
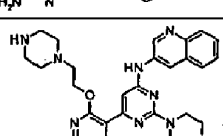
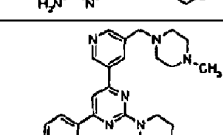
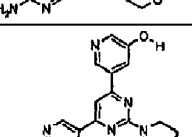
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
245		350, 1,72	1,66	++++	N/D	+++
246		335, 1,66	1,57	++++	N/D	+++
247		338, 1,92	2,02	++++	N/D	+++
248		324, 1,79	1,82	++++	N/D	+++
249		427, 2,15	2,40	++++	N/D	+++
250		391, 2,07	2,30	++++	N/D	+++
251		377, 1,98	2,14	++++	N/D	+++
252		376, 2,31	2,66	++++	N/D	+++
253		391, 2,13	2,56	++++	N/D	+++
254		377, 1,76	1,81	++++	N/D	++

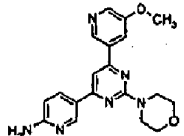
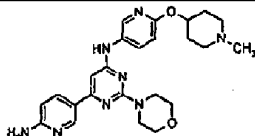
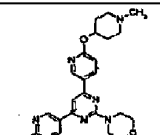
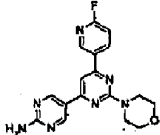
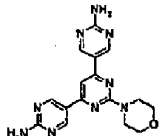
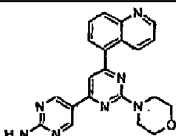
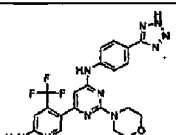
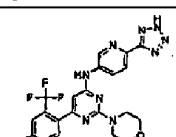
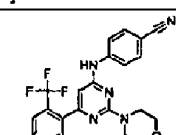
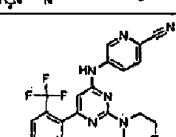
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
255		376, 2,14	2,39	++++	N/D	++
256		316, 1,44	1,32	++++	N/D	N/D
257		315, 1,46	1,30	+++	N/D	N/D
258		274, 1,40	1,22	++++	N/D	++
259		273, 1,40	1,23	+++	N/D	++
260		444,1, 2,02	2,24	++++	N/D	+++
261		507,2, 1,92	1,98	++++	N/D	+++
262		559,2, 2,07	2,25	++++	N/D	+++
263		500,2, 1,66	2,03	++++	N/D	+++
264		486,1, 1,61	1,94	++++	N/D	+++

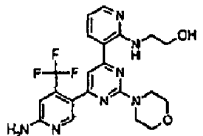
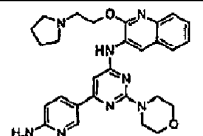
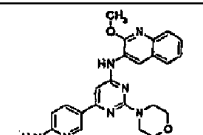
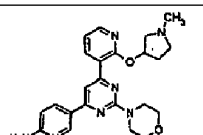
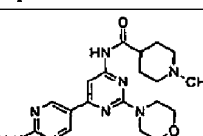
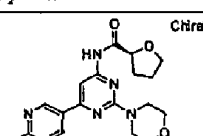
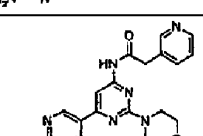
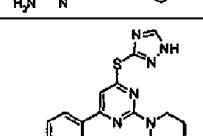
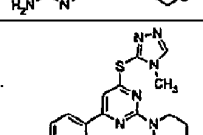
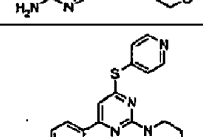
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
265		511,1, 2,09	2,44	++++	N/D	+++
266		481,1, 2,23	2,59	++++	N/D	+++
267		518,2, 2,18		++++	N/D	+++
268		504,1, 2,13		++++	N/D	+++
269		505,2, 1,76		++++	N/D	+++
270		437,1, 1,56	1,44	++++	N/D	++
271		440,1, 1,59	1,45	++++	N/D	++
272		529,1, 1,64	1,72	++++	N/D	N/D
273		447,2, 1,61	1,54	++++	N/D	+++
274		352,2, 1,81	1,77	++++	N/D	+++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
275		365,2, 1,88	1,90	++++	N/D	+++
276		463,3, 1,72		++++	N/D	+++
277		449,2, 2,00	2,11	++++	N/D	+++
278		354,2, 2,32	2,12	++++	N/D	++++
279		352,1, 1,81	1,48	++++	N/D	++++
280		386,1, 1,83	1,91	++++	N/D	+++
281		485,1, 2,17		++++	N/D	++
282		486,0, 1,69		++++	N/D	++
283		442,0, 2,02		++++	N/D	+++
284		443,1, 2,22		++++	N/D	+++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
285		462,1, 1,95		++++	N/D	+++
286		513,1, 2,46		+++	N/D	N/D
287		430,1, 2,98		++++	N/D	+++
288		434,4, 1,97		+++	N/D	N/D
289		399,4, 1,50		++++	N/D	+++
290		372,3, 1,74		++++	N/D	+++
291		393,4, 1,32		++++	N/D	++
292		357,2, 1,78		+++	N/D	N/D
293		371,4, 1,68		+++	N/D	N/D
294		367,3, 1,65		++++	N/D	+++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
295		367,2, 2,17		++++	N/D	+++
296		356,3, 1,22		+++	N/D	N/D
297		378,4, 1,72		++++	N/D	N/D
298		383,4, 2,69		++++	N/D	N/D
299		434,5, 1,41		++++	N/D	+++
300		448,4, 1,44		++++	N/D	+++
301		274,2, 0,46		++++	N/D	++
302		407,2, 3,73 2,04		+++	N/D	++
303		407,2, 2,02	3,77	++++	N/D	+++
304		407,1; 2,10	2,25	++++	N/D	++



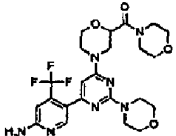
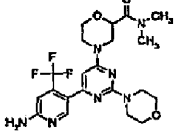
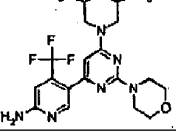
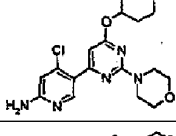
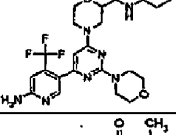
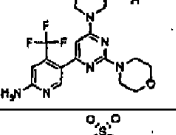
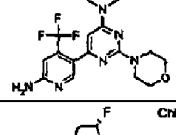
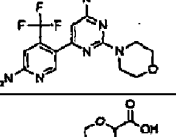
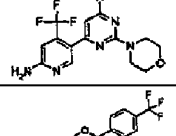
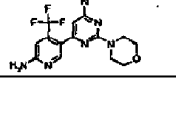
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
305		367,0; 2,07	2,28	++++	N/D	+++
306		380,1; 2,07	2,29	++++	N/D	+++
307		375,0; 2,09	2,39	++++	N/D	+++
308		380,1; 2,07	2,32	++++	N/D	+++
309		326,1, 1,79	2,99	++++	N/D	N/D
310		325,0, 1,51	1,88	++++	N/D	N/D
311		460,1, 1,96	2,09	++++	N/D	++++
312		445,1, 2,30	2,7	++++	N/D	N/D
313		429,1	2,32	++++	N/D	++
314		516,1	1,78	++++	N/D	++

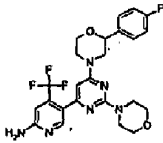
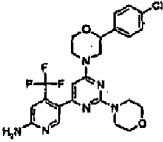
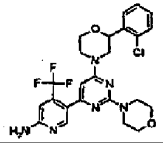
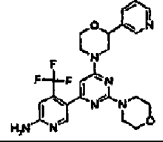
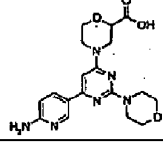
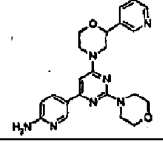
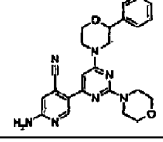
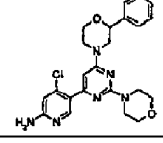
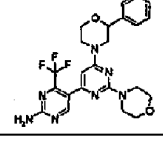
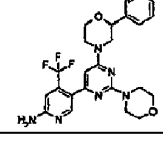
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
315		579,1	2,09	++++	N/D	+++
316		566	2,64	++++	N/D	+++
317		400,1, 2,02	2,27	++++	N/D	+++
318		525,1	2,15	++++	N/D	+++
319		465,1, 2,28	2,5	++++	N/D	N/D
320		454,1, 1,74	1,74	++++	N/D	+++
321		426,1	2,08	++++	N/D	+++
322		425,1, 1,92	1,97	++++	N/D	++
323		425,0, 1,78	1,83	++++	N/D	++
324		423,0, 1,82	1,79	++++	N/D	+++

(continuação)

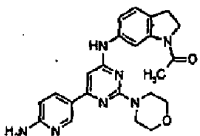
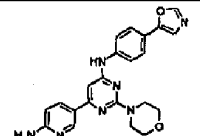
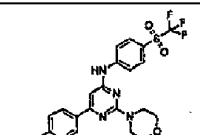
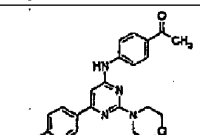
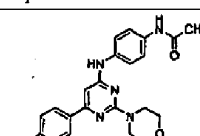
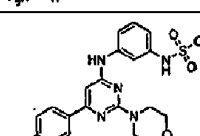
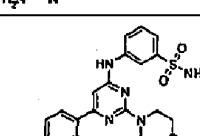
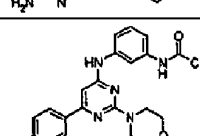
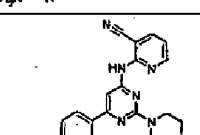
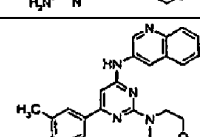
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
325		524,1, 1,88	1,96	++++	N/D	++
326		482,1, 1,88	1,93	++++	N/D	++
327		439,2, 2,15	2,38	++++	N/D	+++
328		392,0, 2,08	2,26	++++	N/D	+++
329		538,2, 1,90	1,98	++++	N/D	++
330		496,2, 2,04	2,2	++++	N/D	++
331		459,1, 1,83	1,89	++++	N/D	++
332		413,1, 2,04	2,21	++++	N/D	++++
333		455,1, 1,77	1,79	++++	N/D	++
334		555,1, 2,76	3,36	++++	N/D	+++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
335		505,1	2,94	++++	N/D	+++
336		521,1, 2,66	3,18	++++	N/D	+++
337		521,1	3,1	++++	N/D	++
338		488,1, 1,73	1,67	++++	N/D	+++
339		387,1, 1,55	1,44	+++	N/D	N/D
340		420,1, 1,57	1,44	++++	N/D	N/D
341		444,1	2,84	++++	N/D	+++
342		453,1	2,51	++++	N/D	+++
343		488,1	3,02	++++	N/D	++
344		487,2	2,86	++++	N/D	+++

345		389,1, 2,06	2,28	++++	N/D	+++
346		389,1, 1,92	1,94	++++	N/D	N/D
347		389,1	1,83	++++	N/D	+++
348		393,1	1,57	++++	N/D	++
349		384,1	2,13	++++	N/D	++
350		418,1	2,77	++++	N/D	++
351		368,2	1,77	++++	N/D	++
352		392,1, 1,89	1,94	++++	N/D	+++
353		406,1, 1,78	1,77	+++	N/D	N/D
354		432,2, 2,05	2,25	++++	N/D	N/D
355		415,0, 1,73	1,61	++++	N/D	N/D

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
356		432,0	2,0	++++	N/D	+++
357		416,0, 2,05	2,21	++++	N/D	++
358		481,1, 2,64	3,27	++++	N/D	+++
359		391,1, 2,06	2,28	++++	N/D	++++
360		406,1, 1,71	1,71	++++	N/D	+++
361		442,1	1,89	++++	N/D	+++
362		428,1	1,77	++++	N/D	+++
363		406,1	1,77	++++	N/D	+++
364		375,1, 1,93	2,04	+++	N/D	++
365		414,1, 1,94	10,78 L	+++	N/D	N/D

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
366		425,1, 2,14	12,06 L	+++	N/D	N/D
367		416,1	9,23 L	++++	N/D	+++
368		371,2, 1,69	7,86 L	++++	N/D	+++
369		2,07	292,1, 11,31 L	++++	N/D	++
370		301,2, 1,57	6,77 L	+++	N/D	N/D
371		419,2	12,26 L	++++	N/D	+++
372		369,2, 2,15	11,91 L	+++	N/D	N/D
373		355,2, 2,07	11,27 L	+++	N/D	N/D
374		357,2, 1,62	7,19 L	+++	N/D	N/D
375		2,13	389,2, 12,07 L	++++	N/D	N/D

(continuação)

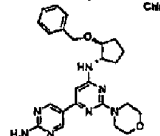
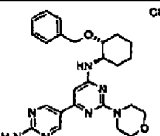
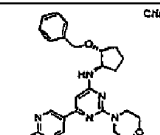
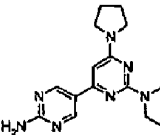
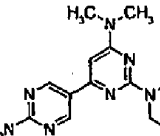
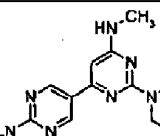
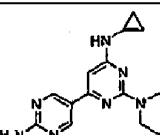
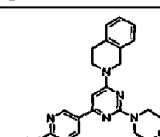
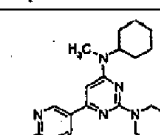
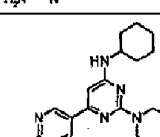
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
376		1,40	356,2, 5,75 L	+++	N/D	N/D
377		401,1	10,23 L	++++	N/D	+++
378		1,66	350,2, 7,63 L	++++	N/D	+++
379		417,1, 2,28	13,32 L	++++	N/D	N/D
380		468,1, 2,16	11,42 L	++++	N/D	+++
381		420,1, 1,81	9,41 L	++++	N/D	N/D
382		389,2, 2,28	13,47 L:	++++	N/D	N/D
383		2,13	468,2, 11,64 L	++++	N/D	+++
384		420,1, 1,68	8,71 L	++++	N/D	+++
385		418,1, 1,98	11,04 L	++++	N/D	N/D



(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
386		407,1, 1,95	10,57 L 10,57 L	++++	N/D	+++
387		391,1, 2,25	13,62 L	++++		N/D +++
388		1,87	409,1, 9,91 L	++++	N/D	N/D
389		2,08	407,1, 11,36 L	++++	N/D	N/D
390		419,1	10,41 L	++++	N/D	+++
391		410,1, 2,20	12,63 L	++++	N/D	N/D
392		357,1	5,96 L	++++	N/D	+++
393		418,1	13,00 L	++++	N/D	+++
394		404,2	10,64 L	++++	N/D	+++
395		462,2, 2,38	14,83 L	++++	N/D	N/D

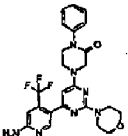
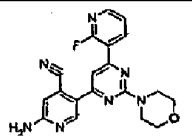
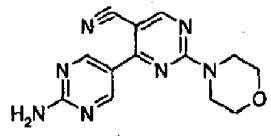
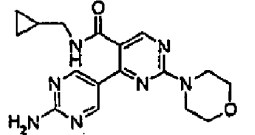
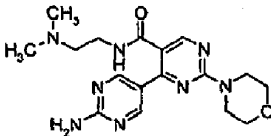
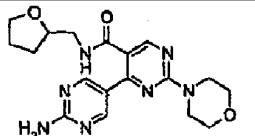
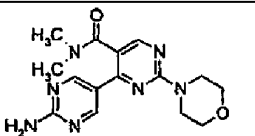
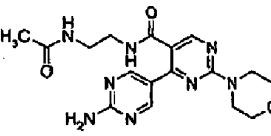
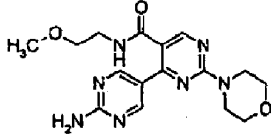
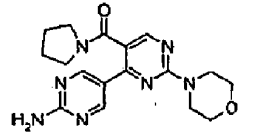
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
396		448,2	14,53 L	++++	N/D	+++
397		2,40	462,2, 14,82 L	++++	N/D	N/D
398		448,2, 2,38	14,52 L	++++	N/D	N/D
399		328,2	9,63 L	++++	N/D	+++
400		302,2	7,77 L	++++	N/D	+++
401		288,2	6,92 L	++++	N/D	++
402		314,2	8,39 L	++++	N/D	+++
403		390,1	13,44 L	++++	N/D	+++
404		370,2	13,71 L	++++	N/D	+++
405		356,2	12,73 L	++++	N/D	+++

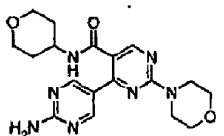
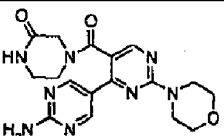
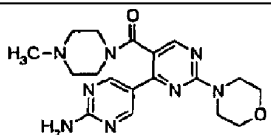
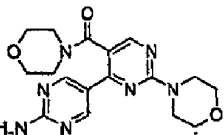
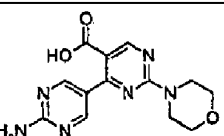
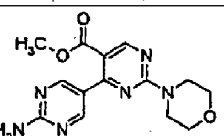
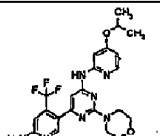
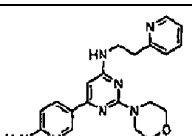
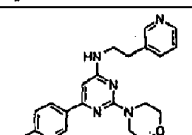
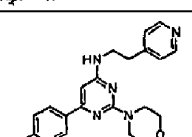
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
406		370,2	14,24 L	++++	N/D	++
407		418,2	14,81 L	++++	N/D	+++
408		469,1	12,14 L	++++	N/D	+++
409		469,1	12,17 L	++++	N/D	++++
410		469,1	12,17 L	++++	N/D	+++
411		390,1	13,47 L	++++	N/D	+++
412		421,1	8,70 L	++++	N/D	++++
413		421,1	9,60 L	++++	N/D	+++
414		480,0, 1,98	2 19	++++	N/D	N/D
415		283,2, 1,95		++++	N/D	++

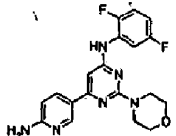
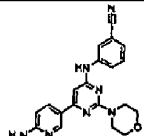
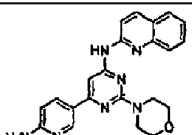
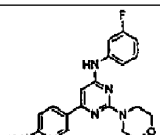
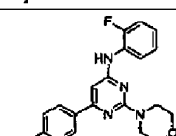
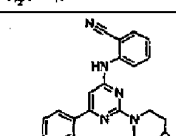
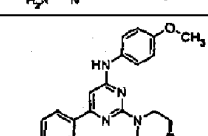
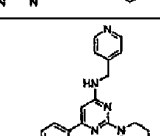
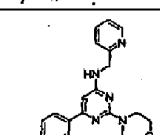
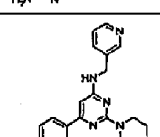
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
416		500,0, 1,83	2,36	++++	N/D	N/D
417		378,0, 3,02	2,79	++++	N/D	++
418		284,2, 1,94	2,2	++++	N/D	++
419		356,2, 1,77	1,86	+++	N/D	N/D
420		373,2, 1,37	1,23	+++	N/D	N/D
421		386,2, 1,57	1,73	+++	N/D	N/D
422		330,2, 1,47	1,58	+++	N/D	N/D
423		387,2, 1,47	1,32	+++	N/D	N/D
424		360,2, 1,57	1,47	+++	N/D	N/D
425		356,2, 1,79	1,83	+++	N/D	N/D

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
426		386,2, 1,61	1,56	+++	N/D	N/D
427		385,2, 1,48	1,4	+++	N/D	++
428		385,2, 0,5	1,34	+++	N/D	++
429		372,3, 1,39	1,69	+++	N/D	N/D
430		303,1, 1,66	1,66	+++	N/D	N/D
431		317,2, 1,59	2,02	++++	N/D	++
432		476,1, 2,16	2,46	++++	N/D	+++
433		378,1, 1,31	1,13	+++	N/D	N/D
434		378,2, 1,46	1,14	+++	N/D	N/D
435		378,2, 1,44	1,13	+++	N/D	N/D

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
436		385,1, 2,25	2,58	++++	N/D	+++
437		374,0, 2,14	2,42	++++	N/D	+++
438		400,0, 1,90	2,04	++++	N/D	+++
439		367,1, 2,20	2,47	++++	N/D	+++
440		367,1, 2,07	2,29	++++	N/D	+++
441		374,1, 2,07	2,26	++++	N/D	+++
442		379,1, 1,94	2,19	++++	N/D	+++
443		364,1, 1,41	1,10	+++	N/D	N/D
444		364,1, 1,33	1,16	+++	N/D	N/D
445		364,1, 1,37	1,10	+++	N/D	N/D

(continuação)

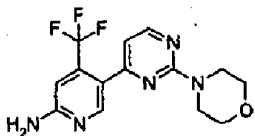
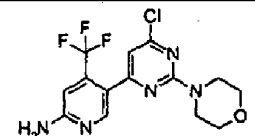
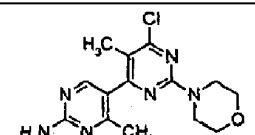
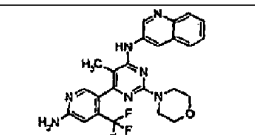
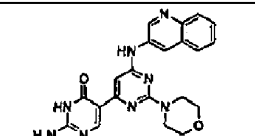
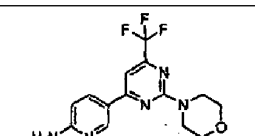
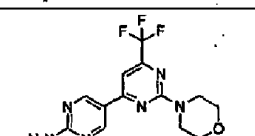
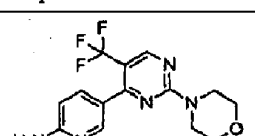
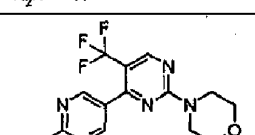
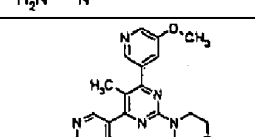
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
446		475,4, 1,99	2,52	++++	N/D	++
447		418,3, 1,54	1,93	++++	N/D	++
448		380,1, 1,98	2,06	++++	N/D	+++
449		375,0, 2,00	2,21	++++	N/D	+++
450		380,1, 2,01	2,19	++++	N/D	++
451		381,0, 1,30	1,48, (7,22)	++++	N/D	+++
452		483,0, 2,83		++++	N/D	+++
453		467,0, 2,87		++++	N/D	+++
454		483,0, 2,83		++++	N/D	+++
455		467,0, 2,87		++++	N/D	+++

(continuação)

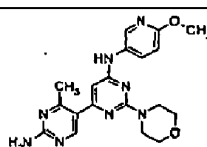
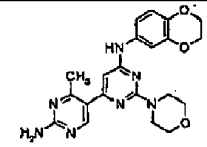
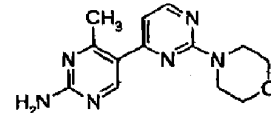
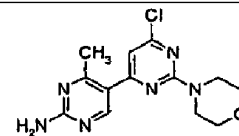
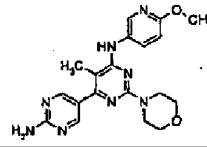
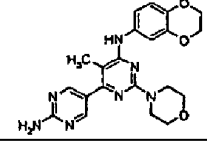
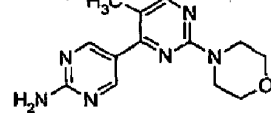
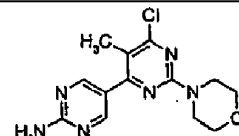
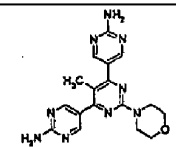
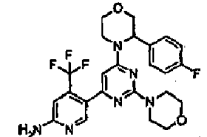
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
456		525,1, 2,90		++++	N/D	+++
457		599,2, 3,60		++++	N/D	+++
458		495,1, 2,77		++++	N/D	+++
459		25,1, 1,80		++++	N/D	N/D
460		511,1, 3,28		++++	N/D	+++
461		503,1, 2,66		++++	N/D	+++
462		275,0, 1,16	1,23, (5,79)	++++	N/D	+++
463		274,0, 1,36		++++	N/D	++
464		307,9, 2,09		++++	N/D	++
465		352,0, 2,46	3,57, (17,04)	++++	N/D	+++



(continuação)

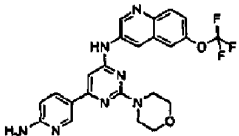
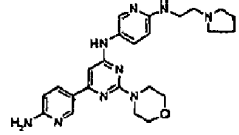
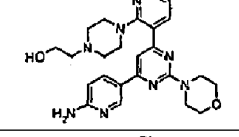
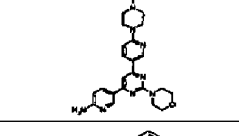
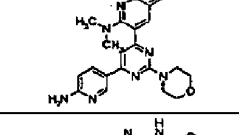
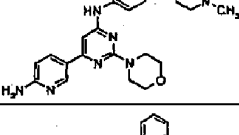
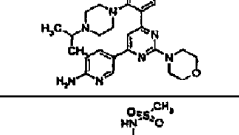
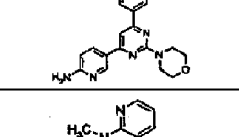
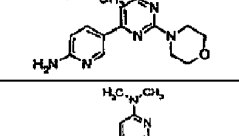
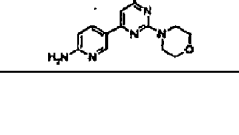
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
466		326,2, 1,66	2,04, (10,20)	++++	N/D	++
467		360,2, 2,18	2,92, (14,71)	++++	N/D	++
468		321,2, 1,84	2,35, 11,87	++++	N/D	++
469		482,4, 1,70	2,08, (10,76)	++++	N/D	N/D
470		417,3, 1,58	1,83, (9,39)	++++	N/D	+++
471		326,3, 1,98	2,53, (13,21)	++++	N/D	N/D
472		327,2, 2,21	3,13, (15,01)	++++	N/D	+++
473		326,3, 1,76	2,24, (11,11)	+++	N/D	N/D
474		327,3, 1,97	2,69, (12,81)	++++	N/D	++
475		380,3, 1,49	1,76, (8,70)	++++	N/D	+++

(continuação)

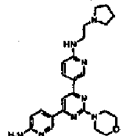
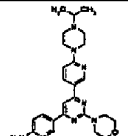
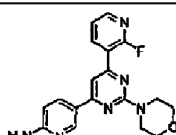
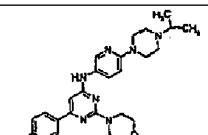
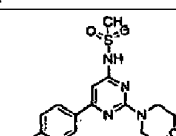
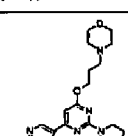
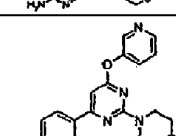
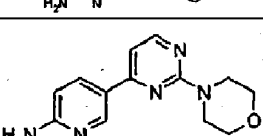
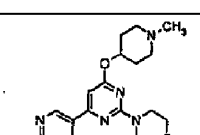
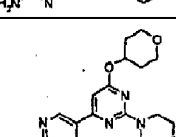
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
476		395,3, 1,89		++++	N/D	+++
477		422,3, 2,15		++++	N/D	+++
478		273,2, 1,55	1,44, (6,80)	++++	N/D	++
479		307,1, 2,05	2,33, (11,43)	++++	N/D	N/D
480		395,3, 1,79		++++	N/D	+++
481		422,3, 2,10		++++	N/D	++++
482		273,2, 1,29	1,43, (6,78)	++++	N/D	+++
483		307,2, 1,96	2,58, (12,75)	++++	N/D	++
484		366,3, 1,39	1,63, (7,75)	++++	N/D	+++
485		505,1, 2,35	14,35 L	++++	N/D	N/D



(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
496		484,1, 2,47	15,14 L	+++	N/D	N/D
497		462,4, 1,29	7,09 L	++++	N/D	+++
498		463,2, 1,77	8,92 L	+++	N/D	N/D
499		463,2, 1,72	8,24 L	++++	N/D	+++
500		428,4, 1,63	10,17	++++	N/D	+++
501		462,4, 1,28	1,51	++++	N/D	+++
502		511,3, 2,08	11,82 L	+++	N/D	N/D
503		428,2, 10,1 L	10,1 L	++++	N/D	+++
504		378,2, 1,66	7,72 L	+++	N/D	N/D
505		378,2, 1,76	8,73 L	++++	N/D	+++

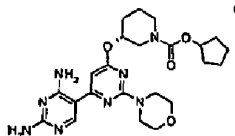
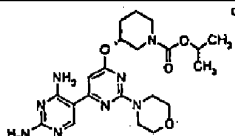
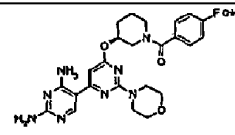
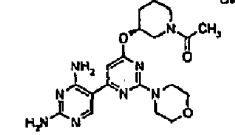
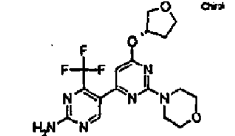
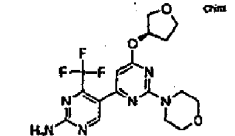
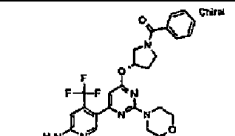
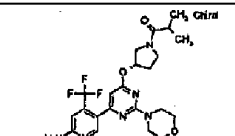
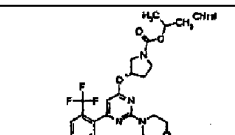
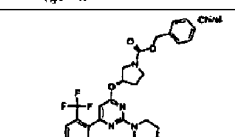
(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
506		447,3, 1,78	8,02	++++	N/D	N/D
507		461,2, 1,8	8,93 L	++++	N/D	N/D
508		353,1, 2,16	2,34	++++	N/D	+++
509		476,3, 1,65	7,27 L	++++	N/D	+++
510		351,1, 1,74	1,70	+++	N/D	N/D
511		402,2, 1,65	7,51 L	++++	N/D	+++
512		351,2, 1,66	7,85 L	++++	N/D	+++
513		258,2, 1,48	6,33 L	++++	N/D	N/D
514		372,2, 1,65	7,49	++++	N/D	+++
515		359,2; 2,05	11,16 L	++++	N/D	++++

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
516		387,2, 1,54	6,71 L	++++	N/D	+++
517		373,2, 0,71	5,93	+++	N/D	N/D
518		1,61	336,2, 8,11 L	++++	N/D	++++
519		383,2, 1,44	2,04	++++	N/D	N/D
520		383,2, 1,53	2,09	++++	N/D	+++
521		390,1, 1,59	7,15 L	++++	N/D	+++
522		390,1, 1,75	8,62 L	++++	N/D	+++
523		293,1, 1,93	2,20	++++	N/D	+++
524		489,1, 2,47		++++	N/D	+++
525		495,2, 2,49		++++	N/D	N/D

(continuação)

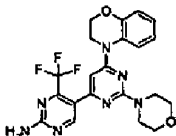
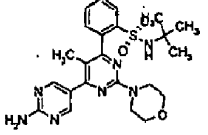
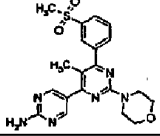
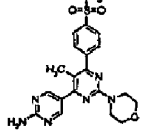
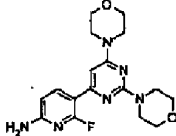
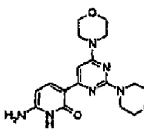
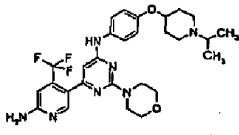
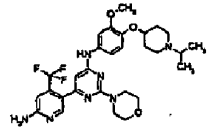
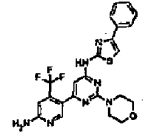
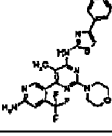
Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
526		485,1, 2,90		++++	N/D	+++
527		459,2, 2,75		++++	N/D	+++
528		495,2, 2,47		++++	N/D	+++
529		415,1, 2,06		++++	N/D	+++
530		413,1, 3,09		++++	N/D	+++
531		413,1, 3,07		++++	N/D	+++
532		515,1, 2,74		++++	N/D	+++
533		481,1, 2,54		+++	N/D	N/D
534		497,1, 3,01		++++	N/D	+++
535		545,1, 3,37		++++	N/D	N/D

(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
536		515,1, 2,79		++++	N/D	N/D
537		481,1, 2,55		++++	N/D	N/D
538		497,1, 2,54	3,00, (15,55)	++++	N/D	N/D
539		469,1, 2,56		++++	N/D	+++
540		489,1, 2,47		++++	N/D	+++
541		417,0, 1,51	1,84, (8,78)	++++	N/D	++
542		469,0, 1,76	2,27, (10,99)	++++	N/D	N/D
543		481,1, 1,93	2,57, (12,58)	++++	N/D	< +++
544		536,9, 2,47	3,38, (17,30)	++++	N/D	++
545		449,9, 3,44		++++	N/D	++



(continuação)

Com- posto	Estrutura	CL/EM (M+H, min)	clar 10 min Rt (L = 45 min)	P13 Quinase Alfa, CI <sub>50</sub>	PSer473 AKT, CE <sub>50</sub>	Prolife- ração Celular, CE <sub>50</sub>
546		460,0, 3,00		++++	N/D	+++
547		484,5, 2,28	3,12, (15,46)	+++	N/D	N/D
548		427,3, 1,83	2,49, (11,84)	++++	N/D	+++
549		427,3, 1,82	2,51, (11,79)	++++	N/D	+++
550		360,9, 1,56		N/D	N/D	+++
551		358,9, 1,63		++++	N/D	+++
552		558,3, 1,90		++++	++++	+++
553		588,3, 1,92		++++	++++	++++
554		500,0; 2,46		++++	N/D	+++
555		514,0; 2,62		+++	N/D	N/D

Os compostos na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com Métodos 1-30 e Exemplos 1-35 anteriormente proporcionados. Valores  $CI_{50}$  de PI3K e valores de  $CE_{50}$  de pSer473 Akt para a inibição de fosforilação de Akt foram determinados de acordo com Métodos Biológicos 1 e 2, respectivamente. Os valores de  $CE_{50}$  de proliferação celular mostrados na Tabela 1 foram determinados de acordo com Método Biológico 3.

A Tabela 1 mostra os valores de  $CI_{50}$  e  $CE_{50}$  dos compostos tal como determinado pelos Métodos Biológicos 1, 2, 3 e 4 tal como aqui descrito. Na Tabela 1, "+" indica que o composto tinha um valor de  $CI_{50}$  ou  $CE_{50}$  de  $>25\mu\text{M}$ ; "++" indica que o composto tinha um valor de  $CI_{50}$  ou  $CE_{50}$  de  $<25\mu\text{M}$ ; "+++" indica que o composto tinha um valor de  $CI_{50}$  ou  $CE_{50}$  de  $>10\mu\text{M}$ ; e "++++" indica que o composto tinha um valor de  $CI_{50}$  ou  $CE_{50}$  de  $>1\mu\text{M}$ . um "N/D" na Tabela 1 indica que os valores não foram determinados.

Cada um dos compostos na Tabela 1 apresentou valores de  $CI_{50}$  de menos do que  $10\mu\text{M}$  relativamente à inibição de PI3K. Muitas das Compostos da Tabela 1 apresentaram valores de  $CI_{50}$  de menos do que  $1\mu\text{M}$  e mesmo menos do que  $0,1\mu\text{M}$  relativamente à inibição de PI3K. Por esta razão, cada um dos compostos é individualmente preferido e é preferido como grupo. Os valores de  $CI_{50}$  da quinase PI3 alfa mostrado na Tabela 1 foram determinados de acordo com o ensaio de depleção de ATP tal como aqui revelado no Método Biológico 1.

Para além disso, muitos dos compostos da Tabela 1 apresentaram um valor de  $CE_{50}$  com respeito à inibição da fosforilação de pSer473 Akt de menos do que 10  $\mu\text{M}$ . Muitos destes compostos apresentaram valor de  $CE_{50}$ s de menos do que 1  $\mu\text{M}$  e mesmo menos do que 0,1  $\mu\text{M}$  com respeito à inibição de pAkt. A Tabela 1 mostra os valores de  $CE_{50}$  para a inibição de fosforilação de pSER473 AKT. Os ensaios foram realizados de acordo com o Método Biológico 2 aqui descrito.

Para além disso, muitos dos compostos da Tabela 1 foram testados para determinar sua actividade inibidora num ensaio de proliferação celular de acordo com o Método Biológico 4. Muitos destes compostos apresentaram valores de  $CE_{50}$  de menos do que 1  $\mu\text{M}$  e mesmo menos do que 0,1  $\mu\text{M}$ , demonstrando a sua potente capacidade para inibir a proliferação celular. A Tabela 1 mostra os valores de  $CE_{50}$  para a inibição de proliferação celular de uma linha celular de cancro ovariano, A2780/

### **Método Biológico 1:**

### **Ensaio de Fosforilação**

#### **Ensaio 1: Ensaio de fase de solução homogénea**

Compostos a ser testados foram dissolvidos em DMSO e directamente distribuídos em placas "flash" de 384 cavidades a 1,25  $\mu\text{L}$  por cavidade. Para iniciar a reacção,

20 µL de quinase PI3 6 nM são adicionados para dentro de cada cavidade seguidos de 20 µL de ATP 400 nM contendo um vestígio de ATP radiomarcado e 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) 900 nM. As placas são rapidamente centrifugadas a fim de remover qualquer presença de ar. A reacção é realizada durante 15 minutos e em seguida parada pela adição de 20 µL de 100 mM EDTA. A reacção parada é incubada de um dia para o outro à TA para permitir que o substrato líquido se ligue por interacção hidrofóbica à superfície da placa "flash". O líquido nas cavidades é em seguida removido por lavagem, e o substrato marcado é detectado com contador de cintilações.

### **Ensaio 2: Ensaio de fase sólida de um passo**

Este método é semelhante ao Ensaio 1 excepto que o substrato lipídico (1-alfa-fosfatidilinositol (PIP)) é primeiro dissolvido num tampão de revestimento e incubado em placa "flash" à temperatura ambiente de um dia para o outro para permitir que o substrato líquido se ligue por interacção hidrofóbica à superfície da placa "flash". O substrato não ligado é em seguida removido por lavagem. No dia do ensaio, 20 µL de quinase PI3 6 nM são adicionados para dentro de cada cavidade seguido de 20 µL de ATP 400 nM contendo vestígio de ATP radiomarcado. São adicionados compostos juntamente com enzima e ATP às placas revestidas de lípido. As placas são rapidamente centrifugadas a fim de remover qualquer presença de ar. A reacção é realizada durante duas a três horas. A reacção é parada por meio da

adição de 20  $\mu\text{L}$  de EDTA 100 mM ou por lavagem de placa imediata. O substrato lipídico fosforilado é detectado por contador de cintilações.

### **Ensaio 3: Ensaio de depleção de ATP**

Os compostos a ser testados forma dissolvidos em DMSO e directamente distribuídos numa placa preta de 384 cavidades a 1,25  $\mu\text{L}$  por cavidade. Para iniciar a reacção, são adicionados 25  $\mu\text{L}$  de quinase PI3 10 nM e 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) para dentro de cada cavidade seguido de 25  $\mu\text{L}$  de ATP 2  $\mu\text{M}$ . A reacção é realizada até aprox. 50% do ATP ser depletado, e em seguida parada pela adição de 25  $\mu\text{L}$  de solução de QuinaseGlo adquirida a Promega. A reacção parada é incubada durante 5 minutos e o ATP restantes é em seguida detectado através de luminescência.

### **Método Biológico 2:**

#### **Ensaio de pSer473 Akt para Monitorizar a Via PI3K**

Neste método, é descrito um ensaio para medição do estado de pSer473-Akt mediado por PI3K depois de tratamento com compostos representativos inibidores da invenção.

Células A2780 foram cultivadas em DMEM suplementado com 10% de FBS, L-glutamina, piruvato de sódio, e

antibióticos. As células foram colocadas em placas no mesmo meio numa densidade 15 000 células por cavidade dentro placas de cultura de tecidos de 96 cavidades, com as cavidades exteriores vagas, e deixadas aderir de um dia para o outro.

Os compostos de teste fornecidos em DMSO foram diluídos adicionalmente em DMSO em 500 vezes as desejadas concentrações finais antes da diluição no meio de cultura 2 vezes as concentrações finais. Volumes iguais de 2x compostos foram adicionados às células em placas de 96 cavidades e incubou-se a 37°C durante uma hora. Os meios e compostos foram em seguida removidos, as placas arrefecidas e as células lisadas num tampão de lise (NaCl 150 mM, Tris 20 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton X-100 a 1%) suplementado com inibidores de fosfatase e protease. Depois de mistura completa, os lisados foram transferidos para placas de ensaio de tanto pSer473Akt como Akt total da Meso Scale Discovery (MSD), e incubados de um dia para o outro com chocalhamento a 4°C. As placas foram lavados com 1 x tampão de lavagem MSD e os analitos capturados detectados com anticorpos secundários. Depois de incubação com o anticorpo secundário à temperatura ambiente durante 1-2 horas, as placas foram lavadas novamente e foi adicionado às cavidades 1,5x concentração de Read Buffer T (MSD).

Os ensaios foram lidos num instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery). Proporções do sinal de ensaios pSer473Akt e Akt total foram utilizadas para

corrigir qualquer variabilidade e a inibição em percentagem de pSer473Akt a partir do sinal total visto em células tratadas com composto versus DMSO sozinho foi calculada e utilizada para determinar os valores de CE<sub>50</sub> para cada composto.

### **Método Biológico 3:**

#### **Estudo de Modulação e Eficácia de Alvo Farmacológico em Modelo de Xenoenxerto de Cancro Ovariano**

Células cancro ovariano A2780 obtido a partir de George Coukos (Fox Chase Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA) foram mantidas em DMEM (Invitrogen, Inc.) suplementado com soro bovino fetal a 10% inactivado por calor com 1% de glutamina. As células foram propagadas como recomendado pelo Dr. Coukos e colegas. Ratinhos fêmea nu/nu (8-12 semanas de idade, 20-25 g, Charles River) foram utilizadas para todos os estudos farmacológicos *in vivo*. Os ratinhos foram alojados e mantidos de acordo com as directivas do estado e federais o tratamento e cuidado humano de animais de laboratório e receberam alimento e água *ad libitum*. As células cancerosas foram colhidas a partir de culturas de fase mid-log utilizando tripsina-EDTA (Invitrogen, Inc.). Cinco milhões de células foram subcutaneamente injectadas no flanco direito de cada ratinho. O tratamento com composto foi iniciado quando a dimensão do tumor atingiu 300-400 mm<sup>3</sup> para estudos PK/PD e 200-300 mm<sup>3</sup> para estudos de eficácia.

Todo o tratamento com composto foi administrado oralmente. Os volumes de tumor foram determinados utilizando o programa StudyDirector.

Para estudos ao longo do tempo *in vivo* de PK/PD de modulação de alvo, tecidos de tumor foram ressecados a partir de ratinhos individuais em pontos de tempo diferentes variando desde 30 min até 36 h depois de uma dose única de composto (60 ou 100 mg/kg) ou veículo ser administrada oralmente. Para estudos dependentes de dose de PK/PD, a ratinhos portadores de tumor foi dada uma dose oral única de composto a diferentes concentrações (10, 30, 60 e 100 mg/kg ou veículo) e os tumores foram ressecados às 10 h ou 24 h depois da dosagem. Foram tomadas amostras de sangue por punção cardíaca utilizando uma seringa preparada com sulfato de heparina. Os tumores ressecados foram congelados repentinamente em gelo seco e pulverizados utilizando um crioalmofariz e pilão arrefecido com azoto líquido, e lisados em tampão de extracção de células frio (Biosource) contendo comprimido inibidor de protease (Completo; isento de EDTA, Amersham). Os sobrenadantes foram tomados depois de centrifugação do tumor lisado a 300xg durante 10 min a 4°C e a concentração de proteína em cada sobrenadante foi determinada por BCA (BioRad). Uma quantidade igual de proteína de cada lisado de tumor foi carregada em géis de Tris a 10%-glicina (Invitrogen), para electroforese de gel de dodecilsulfato de sódio-poliacrilamida (SDS-PAGE) depois do que as proteínas foram transferidas do gel para a membrana PVDF. As membranas



foram sondadas com anticorpos que reconhecem fosfoAkt<sup>Ser473</sup> ou fosfoAkt<sup>Thr308</sup> (Sinalização Celular) seguido de IgG secundário de cabra anti-coelho conjugado com HRP (Amersham). As bandas positivas foram visualizadas por quimioluminescência aumentada com película de raios X. Foram utilizados procedimentos semelhantes para determinar AKT total no mesmo lisado de tumor para servir como normalização para a proteína total em cada determinação. A densidade da banda positiva na película de raios X foi rastreada e a modulação do alvo para cada composto foi expressa como percentagem de inibição para cada composto comparada com tratamento com veículo. Uma ordem de classificação (<50%, 50-75%, >75%, quando comparada com tratamento com veículo) de inibição de alvo é utilizada para apresentar a actividade do composto na modulação do alvo.

Para estudos de eficácia, células cancerosas A2780 ( $5 \times 10^6$  em 100  $\mu$ l de meio de cultura DMEM) foram subcutaneamente injectadas no flanco direito de cada rato nu/nu. Quando as dimensões médias de tumor atingiram cerca de 200  $\text{mm}^3$ , os ratinhos foram doseados oralmente diariamente (q.d.) ou duas vezes por dia (b.i.d.) em três diferentes concentrações de composto (tipicamente a 10, 30 e 100 mg/kg) em 100  $\mu$ l de incipiente. O crescimento do tumor e o peso do corpo do animal foi medido duas vezes semanalmente com observação clínica diária para monitorizar toxicidades potenciais relacionadas com o tratamento. Tipicamente, os estudos foram terminados quando os tumores no grupo tratado com veículo atingiram 2500  $\text{mm}^3$  ou foram

observados efeitos clínicos adversos. A activação da via de sinalização de PI3K resulta na fosforilação da molécula de sinalização Akt a jusante em Ser<sup>473</sup> e/ou Thr<sup>308</sup>. A modulação pelo composto da fosforilação de Akt<sup>Ser473</sup> foi examinada em tumores de xenoinxerto A2780 nos pontos de tempo variando desde 30 min até 36 h depois de uma dose única de composto a 60 ou 100 mg/kg. A Tabela 2 sumariza a modulação da fosforilação de AKT<sup>Ser473</sup> por compostos representativos nos pontos de tempo 8 h ou 10 h. A percentagem de inibição foi classificada como <50%, 50-75%, e >75%, quando comparada com o tratamento com veículo.

Tabela 2. Modulação da fosforilação de Akt<sup>Ser473</sup> por compostos pirimidina representativos da invenção.

Composto	60 mg/kg	100 mg/kg
91 em 8 h		>50%
183 em 8 h		50-75%
103 em 8 h		<50%
10 em 10 h	>75%	>75%
84 em 10 h	50-75%	
76 em 10 h	>75%	>75%
66 em 10 h	<50%	

A eficácia do Composto 91 foi testada no modelo de xenoinxerto de tumor A2780. Ratinhos portadores de tumores A2780 receberam administração oral do Composto 91 duas vezes por dia a 10 e 60 mg/kg. A inibição do crescimento de tumor (50%) foi observada no tratamento a 60

mg/kg, enquanto que a 10 mg/kg não foi observada actividade inibidora (FIGURA 1).

A inibição modesta do crescimento de tumor pelo Composto 91 a 60 mg/kg q.d. foi devida à sua modulação de alvo de vida curta (50% de inibição permaneceu durante 8 h). Por conseguinte, a eficácia antitumoral dos três outros compostos (Composto 10, Composto 76, e Composto 66), que demonstraram inibição mais longa de Akt<sup>Ser473</sup> (>50% de inibição > 10 h) em tumores A2780 foi avaliada no modelo A2780. Os compostos foram oralmente administrados diariamente quando as dimensões de tumor atingiram cerca de 200 mm<sup>3</sup>. O composto 10 demonstrou uma inibição do crescimento de tumor dependente de dose: 40% a 30 mg/kg, 70% a 60 mg/kg e estase do crescimento do tumor a 100 mg/kg (FIGURA 2). Uma inibição do crescimento de tumor dependente de dose semelhante foi observada com o tratamento com Composto 76 a 30 e 60 mg/kg no modelo de tumor A2780 (FIGURA 3) enquanto que o Composto 84 mostrou possuir actividade antitumoral mais fraca (<50% TGI a 60 mg/kg) (FIGURA 4).

A actividade antitumoral do Composto 10 foi também avaliada no regime de dosagem mais frequente (b.i.d). Tal como mostrado na FIGURA 5, o Composto 10 demonstrou uma actividade antitumoral significativa a 30 mg/kg quando doseado oralmente b.i.d. Notavelmente, a inibição do crescimento de tumor a 30 mg/kg b.i.d. foi mais potente do que quando doseado num programa a uma dose diária equivalente (60 mg/kg, FIGURA 2). Os compostos

foram bem tolerados neste estudo. Este resultado indicou que uma inibição de alvo prolongada mas menos profunda (cobrindo o período de dosagem total, mas com inibição de alvo de <75%) em tumores A2780 para Composto 10 foi capaz de induzir eficácia antitumoral significativa.

Embora a forma de realização preferida da invenção tenha sido ilustrada e descrita, deve ser tido em consideração que várias alterações podem aí ser feitas sem nos afastarmos do espírito e âmbito da invenção.

#### **Método Biológico 4:**

##### **Estudos de proliferação celular em célula A2780.**

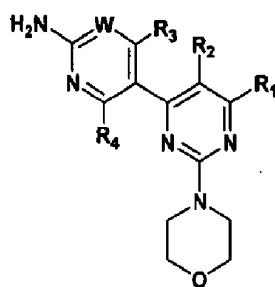
A capacidade dos compostos da invenção em inibir a proliferação celular foram determinados utilizando Cell Titer Glo, um ensaio comercialmente disponível da Promega Corporation. Células cancerosas ovarianas A2780 foram semeadas em placas de 96 cavidades tratadas com TC numa densidade 1000 por cavidade em DMEM, FBS a 10%, Piruvato de sódio a 1%, e Penicilina Estreptomicina a 1% durante um mínimo de 2 h antes da adição de composto. Para cada concentração de composto de teste, alíquotas de 2 µl (500x) de composto ou DMSO a 100% diluíram-se em 500 µl de meio de cultura para 2x concentração em seguida diluíram-se 1x nas Células. As células foram incubadas durante 72 h a 37°C, CO<sub>2</sub> a 5%. Depois das 72 horas de incubação, é adicionado reagente Cell Titer Glo para determinar o número de células

viáveis que permanecem depois de exposição ao composto, e o valor de  $CE_{50}$  foi calculado. O ensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante (Promega Corporation, Madison, WI. USA). Cada condição experimental foi realizada em duplicado. Os resultados são proporcionados na Tabela 1

Lisboa, 5 de Novembro de 2010

**REIVINDICAÇÕES**

1. Um composto tendo a Fórmula I:



I

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa CR<sub>w</sub> ou N, em que R<sub>w</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamido;

R<sub>1</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,

- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alquenilo substituído e insubstituído,
- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{1a}$ ,
- (13)  $-\text{CO}_2\text{R}_{1a}$ ,
- (14)  $-\text{CONR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ,
- (16)  $-\text{NR}_{1a}\text{COR}_{1b}$ ,
- (17)  $-\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$ ,
- (18)  $-\text{OCOR}_{1a}$ ,
- (19)  $-\text{OR}_{1a}$ ,
- (20)  $-\text{SR}_{1a}$ ,
- (21)  $-\text{SOR}_{1a}$ ,
- (22)  $-\text{SO}_2\text{R}_{1a}$ , e
- (23)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ,

em que  $\text{R}_{1a}$ , e  $\text{R}_{1b}$  são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído,
- e
- (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxí,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-\text{COR}_{2a}$ , e
- (9)  $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alqueno substituído e insubstituído,
- (7) alquino substituído e insubstituído,



- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,
- (13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,
- (14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,
- (16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,
- (17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,
- (18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,
- (19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e
- (20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e

(f) cicloalquilo substituído e insubstituído; e

$R_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio, e

(2) halogéneo.

2. Um composto da Reivindicação 1, em que W representa N.

3. Um composto da Reivindicação 1, em que W representa CH.

4. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_1$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) alquilo substituído e insubstituído,

(2) arilo substituído e insubstituído,

(3) heteroarilo substituído e insubstituído,

(4) heterociclilo substituído e insubstituído,

(5) cicloalquilo substituído e insubstituído,

(6)  $-OR_{1a}$ , e

(7)  $-NR_{1a}R_{1b}$ ,

em que  $R_{1a}$  e  $R_{1b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

(a) heteroarilo substituído e insubstituído, e

(b) heterociclilo substituído e insubstituído.

5. Um composto da Reivindicação 4, em que  $R_1$  representa heterociclilo substituído ou insubstituído, ou -O-heterociclilo substituído ou insubstituído.

6. Um composto da Reivindicação 4, em que  $R_1$  representa morfolinilo substituído ou insubstituído.

7. Um composto da Reivindicação 6, em que  $R_1$  representa morfolinilo substituído ou insubstituído ligado por N.

8. Um composto da Reivindicação 4, em que  $R_1$  representa tetra-hidropirano substituído ou insubstituído ou tetra-hidropirani-oxi substituído ou insubstituído.

9. Um composto da Reivindicação 8, em que  $R_1$  representa 4-tetra-hidropirani-oxi insubstituído.

10. Um composto da Reivindicação 4, em que  $R_1$  representa tetra-hidrofurano substituído ou insubstituído ou tetra-hidrofurani-oxi substituído ou insubstituído.

11. Um composto da Reivindicação 10, em que  $R_1$  representa 3-tetra-hidrofurani-oxi insubstituído.

12. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) hidroxí,
- (4) halogéneo,
- (5) amino,
- (6) metilo, e
- (7) trifluorometilo.

13. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_2$  representa hidrogénio ou halogéneo.

14. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_2$  representa hidrogénio.

15. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

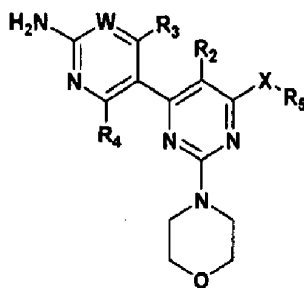
- (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) halogéneo,
- (4) hidroxí,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometilo.

16. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_3$  representa trifluorometilo.

17. Um composto da Reivindicação 1, em que  $R_3$  representa ciano.

18. Um composto da Reivindicação 2, em que  $R_3$  representa =O.

19. Um composto tendo a Fórmula II:



II

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêutica-mente aceitável, em que, W representa  $CR_w$  ou N, em que  $R_w$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

X representa O, S, NH, ou uma ligação directa;

$R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,

- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxí,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-\text{COR}_{2a}$ , e
- (9)  $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alquenilo substituído e insubstituído,
- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,

- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,
- (13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,
- (14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,
- (16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,
- (17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,
- (18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,
- (19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e
- (20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e
- (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$\text{R}_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio, e
- (2) halogéneo; e

$\text{R}_5$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (2) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (3) arilo substituído e insubstituído, e
- (4) heteroarilo substituído e insubstituído.

20. Um composto da Reivindicação 19, em que  $R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) hidroxí,
- (4) amino,
- (5) halogéneo, e
- (6) substituído ou insubstituído  $C_{1-3}$  alquilo.

21. Um composto da Reivindicação 19, em que  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) tio,
- (4) halogéneo,
- (5) nitro,
- (6) alquilo substituído e insubstituído,



(7) alquenilo substituído e insubstituído,

(8) alquinilo substituído e insubstituído,

(9)  $-OR_{3a}$ ,

(10)  $-NR_{3a}R_{3b}$ ,

(11)  $-COR_{3a}$ , e

(12)  $-NR_{3a}COR_{3b}$ ,

em que  $R_{3a}$ , e  $R_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

(a) hidrogénio, e

(b) alquilo substituído ou insubstituído.

22. Um composto da Reivindicação 19, em que  $R_3$  representa trifluorometilo.

23. Um composto da Reivindicação 19, em que  $W$  representa CH.

24. Um composto da Reivindicação 19, em que  $R_2$  representa H.

25. Um composto da Reivindicação 19, em que  $R_5$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) morfolinilo substituído ou insubstituído,

(2) tetra-hidropiranilo substituído ou insubstituído, e

(3) tetra-hidrofuranilo substituído ou insubstituído.

26. Um composto da Reivindicação 19, em que  $X$

representa uma ligação directa e  $R_5$  representa morfolinilo substituído ou insubstituído ligado por N.

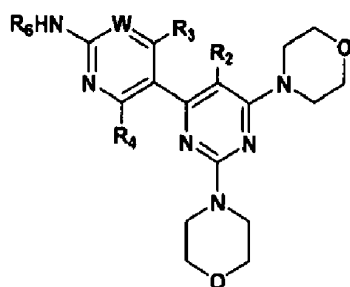
27. Um composto da Reivindicação 19, em que X representa O e  $R_5$  representa 4-tetra-hidropiraniilo.

28. Um composto da Reivindicação 19, em que X representa O e  $R_5$  representa 3-tetra-hidrofuranilo.

29. Um composto da Reivindicação 19, em que W representa N.

30. Um composto da Reivindicação 19, em que  $R_3$  representa =O.

31. Um composto tendo a Fórmula III:



III

ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, em que, W representa  $CR_w$  ou N, em que  $R_w$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) halogéneo,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo, e
- (6) sulfonamido;

$R_2$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) hidroxí,
- (6) amino,
- (7) alquilo substituído e insubstituído,
- (8)  $-\text{COR}_{2a}$ , e
- (9)  $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ,

em que  $R_{2a}$ , e  $R_{2b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio, e
- (b) alquilo substituído ou insubstituído;

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogéneo,
- (5) alquilo substituído e insubstituído,
- (6) alqueno substituído e insubstituído,

- (7) alquinilo substituído e insubstituído,
- (8) arilo substituído e insubstituído,
- (9) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (10) heterociclilo substituído e insubstituído,
- (11) cicloalquilo substituído e insubstituído,
- (12)  $-\text{COR}_{3a}$ ,
- (13)  $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,
- (14)  $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ,
- (15)  $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ,
- (16)  $-\text{OR}_{3a}$ ,
- (17)  $-\text{SR}_{3a}$ ,
- (18)  $-\text{SOR}_{3a}$ ,
- (19)  $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ , e
- (20)  $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ,

em que  $\text{R}_{3a}$ , e  $\text{R}_{3b}$  são independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo substituído ou insubstituído,
- (c) arilo substituído e insubstituído,
- (d) heteroarilo substituído e insubstituído,
- (e) heterociclilo substituído e insubstituído, e
- (f) cicloalquilo substituído e insubstituído;

$\text{R}_4$  é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio, e

(2) halogéneo; e

R<sub>6</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio,

(2) alquilo substituído e insubstituído, e

(3) cicloalquilo substituído e insubstituído.

32. Um composto da Reivindicação 31, em que R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) hidrogénio,

(2) ciano,

(3) hidroxí,

(4) halogéneo,

(5) amino,

(6) metilo, e

(7) trifluorometilo.

33. Um composto da Reivindicação 31, em que R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

(1) ciano,

(2) nitro,

(3) halogéneo,

(4) hidroxí,

- (5) amino, e
- (6) trifluorometilo.

34. Um composto da Reivindicação 31, em que R<sub>6</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por

- (1) hidrogénio,
- (2) metilo, e
- (3) etilo.

35. Um composto seleccionado a partir de:

N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;

[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina;

N-{3-[6-(6-Amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-il}-metanossulfonamida;

N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;

2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo;

N<sup>6</sup>-metil-2-morfolino-N<sup>6</sup>-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina;

N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina;

5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;

6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina;

4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina;

*N*-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloksi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

*N*-(5-((dietilamino)metil)tiazol-2-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-*N*-(4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

*N*<sup>6</sup>-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina;

2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina;

*N*<sup>6</sup>-*tert*-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidino-2',6-diamina;

1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona;

1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona;

1-(4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloksi)piperidin-1-il)etanona;

5-(6-((*S*)-piperidin-3-iloksi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

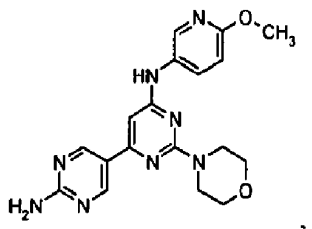
5-(6-((*R*)-piperidin-3-iloksi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

1-((*R*)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloksi)pirrolidin-1-il)etanona;

1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;  
4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina;  
5-(6-((R)-tetra-hidrofurano-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;  
5-(6-((S)-tetra-hidrofurano-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;  
4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;  
5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidino-2,4-diamina;  
1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;  
2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;  
6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina;  
N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina;  
N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina,  
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

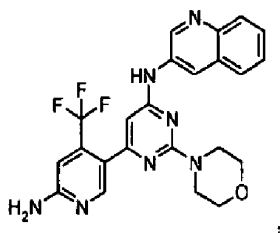


36. O composto de estrutura:



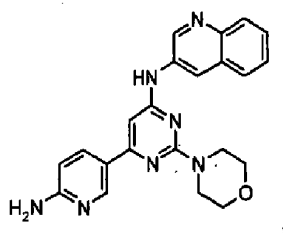
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

37. O composto de estrutura:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

38. O composto de estrutura:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

39. O composto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

40. Uma composição, compreendendo um suporte farmacologicamente aceitável e uma quantidade de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39 eficaz para inibir a actividade de PI3-K num ser humano ou animal quando administrado a ele.

41. A composição da Reivindicação 40, selectiva para inibir a actividade de PI-3 alfa num ser humano ou animal quando administrada a ele.

42. A composição da Reivindicação 40 compreendendo ainda pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro.

43. A composição da Reivindicação 42, em que o pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é vatalanib, imatinib ou gefitinib.

44. Utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39 no fabrico de um medicamento para inibir a actividade de PI3-K para o tratamento do cancro num ser humano ou animal.

45. A utilização da Reivindicação 44 compre-

endendo ainda administração ao ser humano ou animal de pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro.

46. A utilização da Reivindicação 45, em que o pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro é vatalanib, imatinib ou gefitinib.

47. A utilização da Reivindicação 44, em que o cancro é cancro da mama, cancro da bexiga, cancro do cólon, glioma, glioblastoma, cancro do pulmão, cancro hepatocelular, cancro gástrico, melanoma, cancro de tiróide, cancro endometrial, cancro renal, cancro cervical, cancro pancreático, cancro esofágico, cancro da próstata, cancro do cérebro ou cancro ovariano.

48. Um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39 para utilização no tratamento do cancro.

49. Utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39 no fabrico de um medicamento para o tratamento do cancro.

50. Um estojo ("kit"), compreendendo um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39 e instruções da embalagem ou outra rotulagem incluindo directivas para o tratamento de uma doença proliferativa celular por meio de administração de uma quantidade do composto inibidora de PI3-K.

51. A utilização da Reivindicação 44, em que o composto tem um valor  $CI_{50}$  de menos do que cerca de 1  $\mu$ M relativamente à inibição de PI3K.

52. Uma composição, compreendendo um suporte farmacologicamente aceitável e uma quantidade de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39 ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

53. Um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-39, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização como fármaco.

Lisboa, 5 de Novembro de 2010

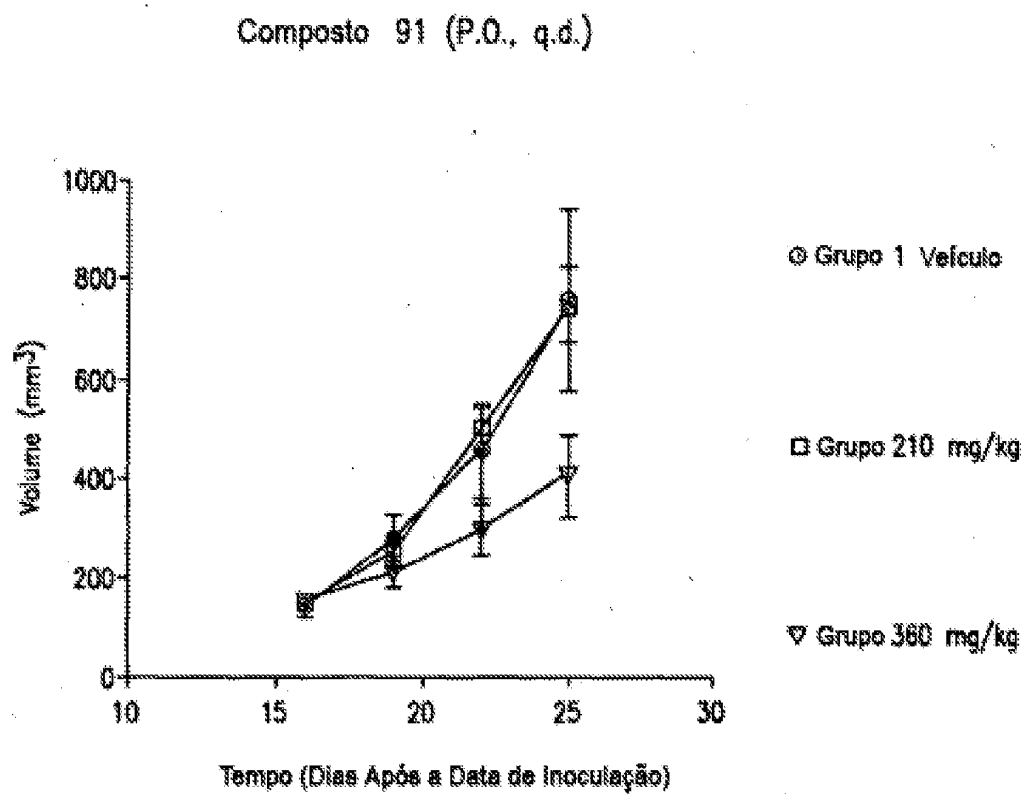


FIG. 1

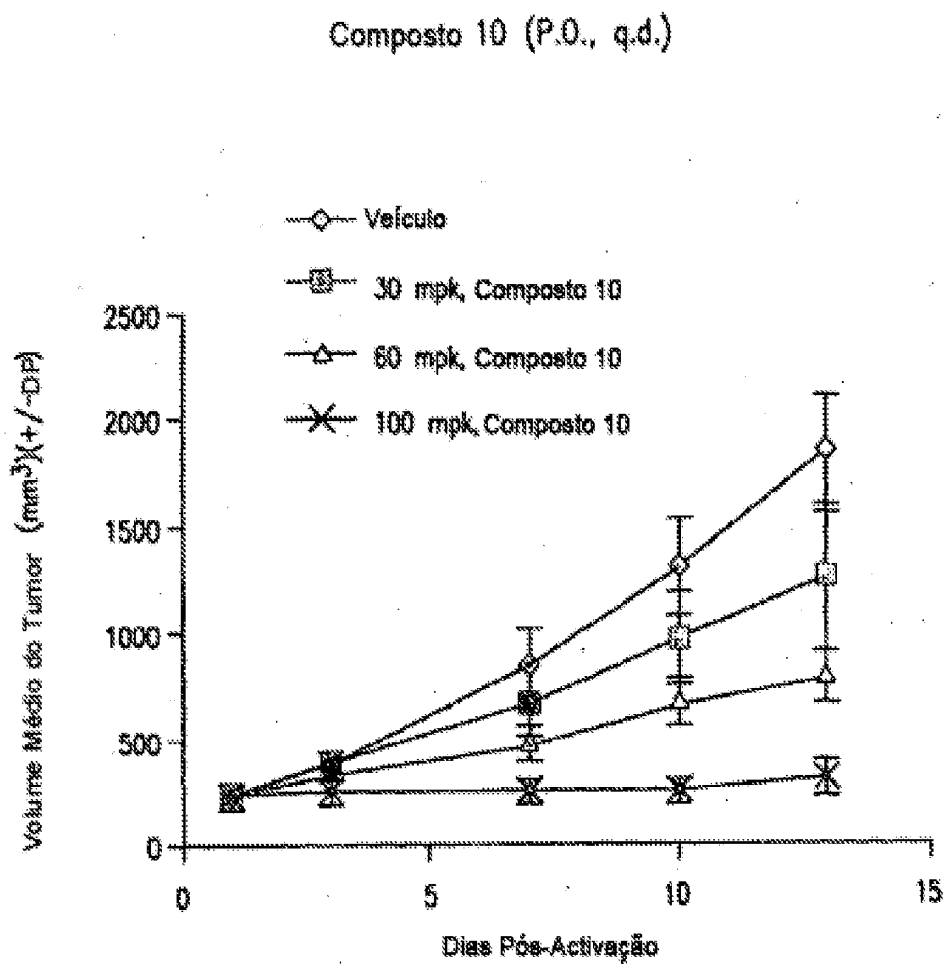


FIG. 2

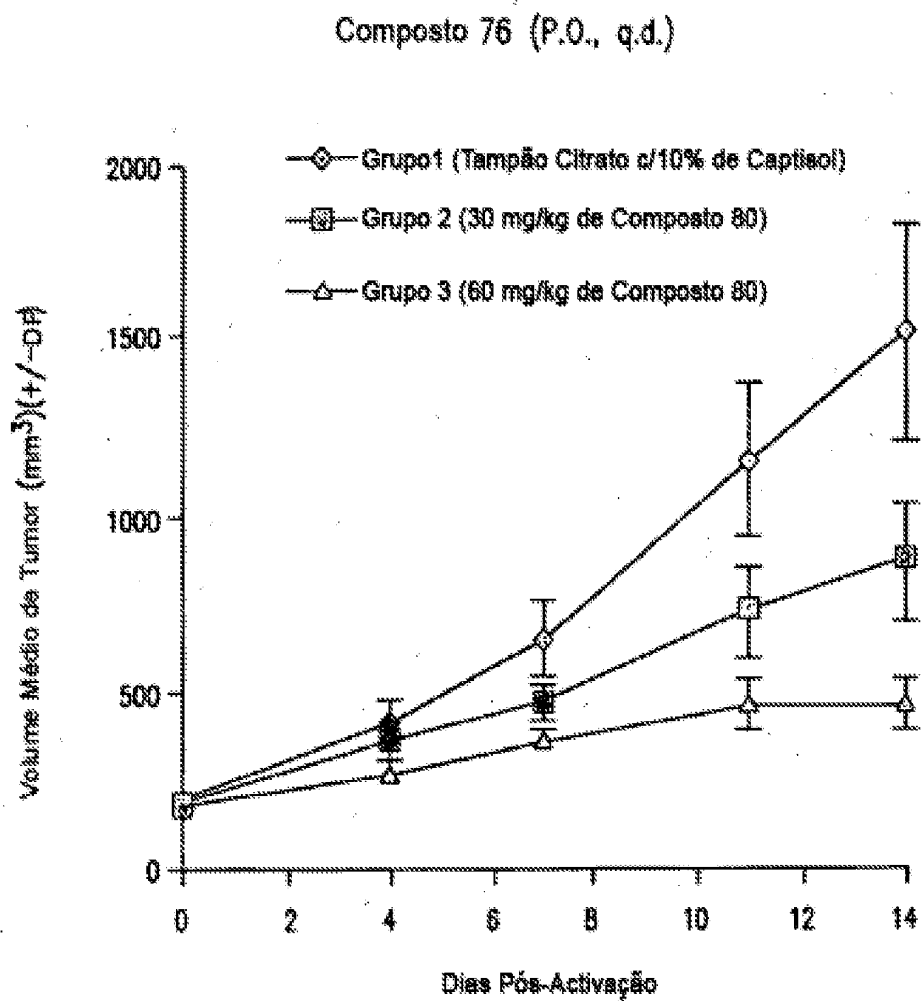


FIG. 3

## Composto 84 (P.O., q.d.)

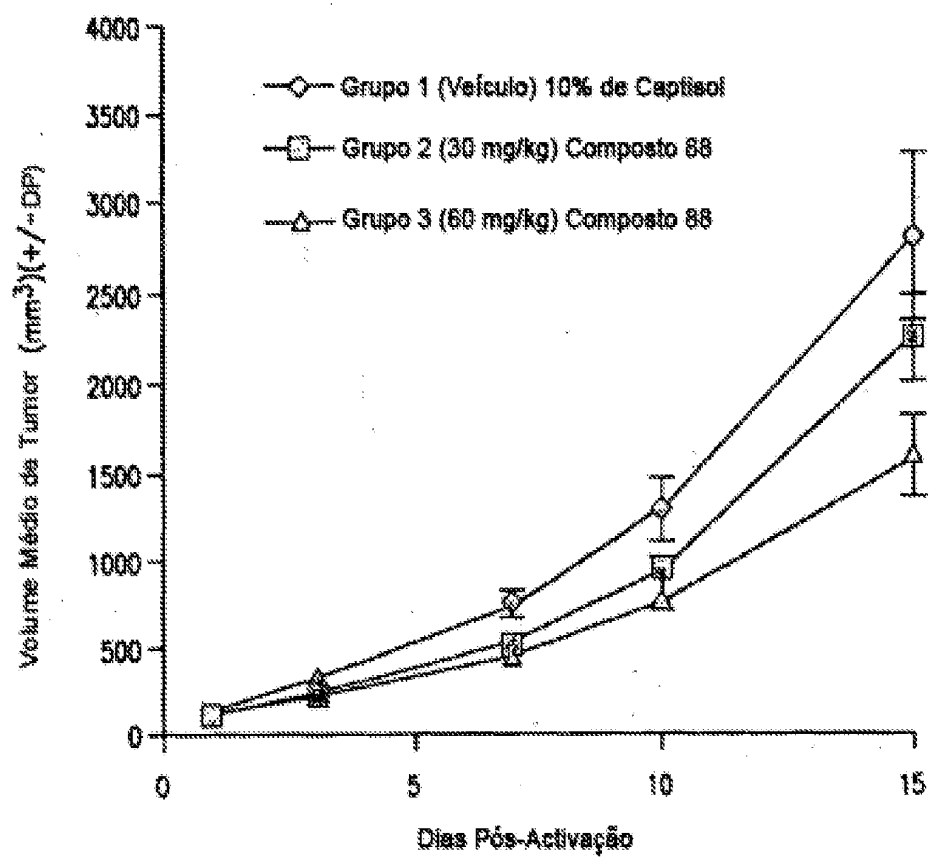


FIG. 4



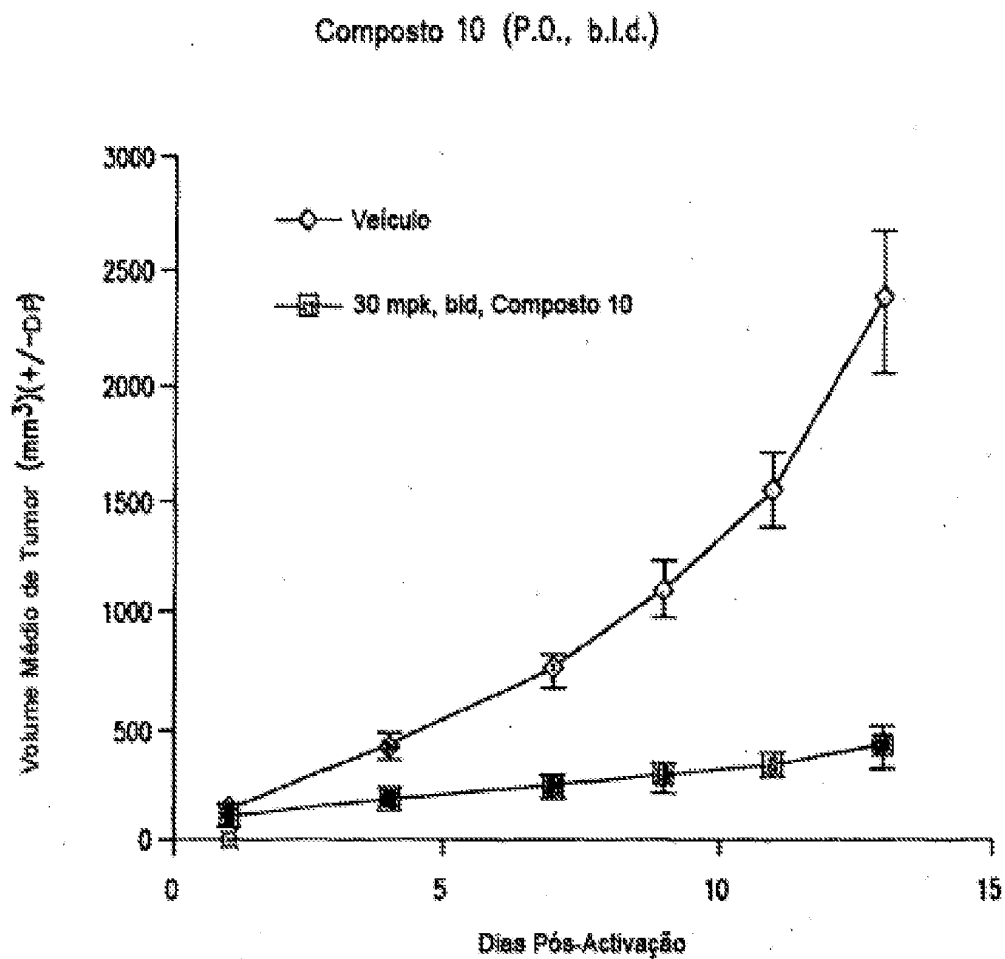


FIG. 5