



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

(11) PI 0707189-2 B1



(22) Data do Depósito: 22/01/2007

(45) Data de Concessão: 21/12/2021

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA, SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; C07D 401/14; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 417/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/01/2006 US 60/760,789.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): PAUL BARSANTI; EDWIN IWANOWICZ; TERESA E. PICK; XIAHUA XIN; MATTHEW BURGER; ZHI-JIE NI; SABINA PECCHI; GORDANA ATALLAH; SARAH BARTULIS; KELLY FRAZIER; AARON SMITH; JOELLE VERHAGEN; YANCHEN ZHANG; ALLAN WAGMAN; SIMON NG; DANIEL POON; ALICIA LOUIE; KEITH PFISTER; WENDY FANTL; TOM HENDRICKSON; MARK KNAPP; HANNE MERITT; CHARLES VOLIVA; MARION WIESMANN.

(86) Pedido PCT: PCT US2007001708 de 22/01/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/084786 de 26/07/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/07/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIMIDINA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS, SEU USO, E MÉTODOS IN VITRO PARA MODULAR A FOSFORILAÇÃO DE AKT, BEM COMO PARA INIBIR A ATIVIDADE DE GINESINA DE KSP. Compostos de inibidor de fosfatidilinositol (PI) 3-quinase, seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pró-fármacos destes; composições dos novos compostos, sozinhos ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, com um veículo farmacologicamente aceitável; e usos dos novos compostos, sozinhos ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, na profilaxia ou tratamento de doenças proliferativas caracterizadas pela atividade anormal de fatores de crescimento, proteína serina/treonina quinases, e fosfolipídeo quinases.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"DERIVADOS DE PIRIMIDINA, SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a novos compostos de inibidor de fosfatidilinositol (PI) 3-cinase, seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pró-fármacos destes; composições dos novos compostos, sozinhos ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, com um veículo farmacologicamente aceitável; e usos dos novos compostos, sozinhos ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, na profilaxia ou no tratamento de várias doenças, em particular, aquelas caracterizadas pela atividade anormal de fatores de crescimento, tirosina cinases de receptor, proteína serina/treonina cinases, receptores acoplados à proteína G e fosfolipídeo cinases e fosfatases.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[0002] Fosfatidilinositol 3-cinases (PI3Ks) compreendem uma família de lipídeo e serina/treonina cinases que catalisam a transferência de fosfato à posição D-3' de lipídeos de inositol para produzir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP₂) e fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃) que, por sua vez, agem como segundos mensageiros nas cascatas de sinalização acoplando-se proteínas que contêm homologia de "*pleckstrin*", FYVE, Phox e outros domínios de ligação de fosfolipídeo em uma variedade de complexos de sinalização freqüentemente na membrana plasmática ((Vanhaesebroeck e outros, *Annu. Rev. Biochem* 70:535 (2001); Katso e outros, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001)). Das duas PI3Ks de Classe 1, PI3Ks de Classe 1A são heterodímeros compostos de uma subunidade de p110 catalítico (isoformas α , β , δ) constitutivamente associada a uma subunidade reguladora que pode ser p85 α , p55 α , p50 α , p85 β ou p55 γ . A subclasse Classe 1b tem um membro familiar,

um heterodímero composto de uma subunidade p110 γ catalítica associada a uma de duas subunidades reguladoras, p101 ou p84 (Fruman e outros, *Annu Rev. Biochem.* 67:481 (1998); Suire e outros, *Curr. Biol.* 15:566 (2005)). Os domínios modulares das subunidades de p85/55/50 incluem domínios de Homologia de Src (SH2) que se ligam a resíduos de fosfotirosina em um contexto de seqüência específica no receptor ativado e a tirosina cinases citoplásmicas, resultando na ativação e na localização de PI3Ks de Classe 1A. PI3K de Classe 1B é ativado diretamente por receptores acoplados à proteína G que se ligam a um repertório diverso de ligantes de peptídeo e não-peptídeo (Stephens e outros, *Cell* 89:105 (1997)); Katso e outros, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001)). Por conseguinte, os produtos de fosfolípídeo resultantes de PI3K de classe I unem receptores a montante com atividades celulares a jusante incluindo proliferação, sobrevivência, quimiotaxia, tráfego celular, motilidade, metabolismo, resposta inflamatória e alérgica, transcrição e translação (Cantley e outros, *Cell* 64:281 (1991); Escobedo e Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl e outros, *Cell* 69:413 (1992)).

[0003] Em muitos casos, PIP2 e PIP3 recrutam Akt, o produto do homólogo humano do oncogene viral *v-Akt*, à membrana plasmática onde age como um ponto nodal para muitas vias de sinalização intracelular importante para crescimento e sobrevivência (Fantl e outros, *Cell* 69:413-423(1992); Bader e outros, *Nat Rev. Cancer* 5:921 (2005); Vivanco e Sawyer, *Nat. Rev. Cancer* 2:489 (2002)). A regulação aberrante de PI3K, que freqüentemente aumenta a sobrevivência através da ativação de Akt é um dos eventos mais prevaletentes no câncer humano e revelou ocorrer em múltiplos níveis. O gene supressor de tumor *PTEN*, que desfosforila fosfoinosítídeos na posição 3' do anel de inositol e antagoniza dessa forma atividade de PI3K, é deletado funcionalmente em uma variedade de tumores. Em outros

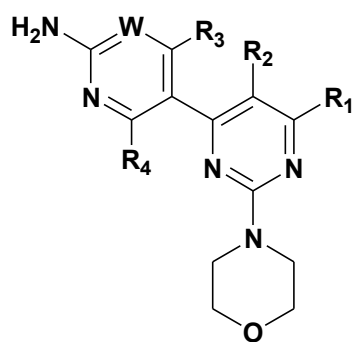
tumores, os genes para a isoforma p110 α , *PIK3CA*, e para *Akt* são amplificados e a expressão de proteína aumentada de seus produtos de gene foi demonstrada em vários cânceres humanos. Além disso, mutações e translocação de p85 α que serve para supra-regular o complexo p85-p110 foram descritas em alguns cânceres humanos. Finalmente, mutações de sentido incorreto somáticas em *PIK3CA* que ativa vias de sinalização a jusante foram descritas em frequências significantes em uma ampla diversidade de cânceres humanos (Kang e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005); Samuels e outros, *Science* 304:554 (2004); Samuels e outros, *Cancer Cell* 7:561-573 (2005)). Estas observações mostram que a desregulação de fosfoinositol-3 cinase e os componentes a jusante e a montante desta via de sinalização é uma das desregulações mais comuns associadas com cânceres humanos e a doenças proliferativas (Parsons e outros, *Nature* 436:792(2005); Hennessey e outros, *Nature Rev. Drug Dis.* 4:988-1004 (2005)).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] A presente invenção fornece novos compostos de inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), fórmulações farmacêuticas que incluem os compostos, métodos de inibir fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), e métodos de tratar doenças proliferativas.

[0005] Em um aspecto da presente invenção, novos compostos de inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) que são compostos com base em pirimidina, seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pró-fármacos destes são fornecidos. Os compostos de pirimidina, sais farmacologicamente aceitáveis, e pró-fármacos são inibidores de PI3K e são úteis no tratamento de doenças proliferativas celulares.

[0006] Uma modalidade da invenção fornece um composto tendo a Formula I:



I

ou um estereoisômero, tautômero, ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que,

W é CR_w ou N, em que R_w é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) metila,
- (5) trifluorometila,
- (6) sulfonamido;

R₁ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (12) -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) $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$,

[0007] em que R_{1a} e R_{1b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,
- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
- (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
- (f) cicloalquila substituída e não-substituída;

R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) hidróxi,
- (6) amino,
- (7) alquila substituída e não-substituída,
- (8) $-\text{COR}_{2a}$, e
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$,

[0008] em que R_{2a} e R_{2b} são selecionados independentemente a

partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
 - (b) alquila substituída ou não-substituída;
- R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (12) $-COR_{3a}$,
- (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) $-SO_2NR_{3a}R_{3b}$,

[0009] em que R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,
- (d) heteroarila substituída e não-substituída,

- (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
 - (f) cicloalquila substituída e não-substituída; e
- R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em
- (1) hidrogênio, e
 - (2) halogênio.

[00010] Em outra modalidade desta, R_1 compreende arilalquila substituída ou não-substituída, heteroarilalquila substituída ou não-substituída, cicloalquilalquila substituída ou não-substituída, ou heterociclilalquila substituída ou não-substituída.

[00011] Em uma modalidade mais particular, W é CH.

[00012] Em outra modalidade, W é N. Em uma modalidade mais particular desta, R_3 é = O.

[00013] Em outra modalidade, R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) alquila substituída e não-substituída,
- (2) arila substituída e não-substituída,
- (3) heteroarila substituída e não-substituída,
- (4) heterociclila substituída e não-substituída,
- (5) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (6) $-OR_{1a}$, e
- (7) $-NR_{1a}R_{1b}$,

em que R_{1a} e R_{1b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) heteroarila substituída e não-substituída, e
- (b) heterociclila substituída e não-substituída.

[00014] Em outra modalidade, R_1 é heterociclila substituída ou não-substituída, ou -O-heterociclila substituída ou não-substituída. Em outra modalidade, R_1 é morfolinila substituída ou não-substituída; mais particular ainda, R_1 é morfolinila ligada ao N não-substituído.

[00015] Em outra modalidade desta, R_1 compreende

heterociclilalquila substituída ou não-substituída, ou heteroarilalquila substituída ou não-substituída. Em outra modalidade, R_1 compreende morfolinila substituída ou não-substituída; mais particular ainda, morfolinila compreende morfolinila ligada ao N.

[00016] Em outra modalidade, R_1 é tetraidropirano substituído ou não-substituído ou tetraidropiranilóxi substituído ou não-substituído. Mais particular ainda, R_1 é 4-tetraidropiranilóxi não-substituído.

[00017] Em outra modalidade desta, R_1 compreende tetraidropirano substituído ou não-substituído. Em uma modalidade mais particular, tetraidropirano compreende 4-tetraidropiranilóxi.

[00018] Em outra modalidade, R_1 é tetraidrofurano substituído ou não-substituído ou tetraidrofuranylóxi substituído ou não-substituído. Mais particular ainda, R_1 é 3-tetraidrofuranylóxi não-substituído.

[00019] Em outra modalidade, R_1 compreende tetraidrofurano substituído ou não-substituído. Em outra modalidade desta, tetraidrofurano compreende 3-tetraidrofuranylóxi.

[00020] Em outra modalidade, R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) hidróxi,
- (4) halogênio,
- (5) amino,
- (6) metila, e
- (7) trifluorometila.

[00021] Em outra modalidade, R_2 é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade mais particular, R_2 é hidrogênio.

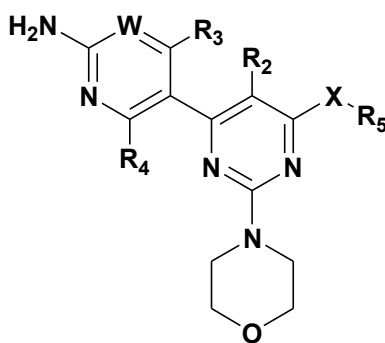
[00022] Em outra modalidade, R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) ciano,

- (2) nitro,
- (3) halogênio,
- (4) hidróxi,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometila.

[00023] Em outra modalidade, R_3 é trifluorometila. Em outra modalidade, R_3 é ciano.

[00024] Outra modalidade da invenção fornece um composto tendo a Formula II:



II

ou um estereoisômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que,

W é CR_w ou N , em que R_w é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) metila,
- (5) trifluorometila, e
- (6) sulfonamido;

X é O , S , NH , ou uma ligação direta;

R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,

- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) hidróxi,
- (6) amino,
- (7) alquila substituída e não-substituída,
- (8) $-\text{COR}_{2a}$, e
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$,

em que R_{2a} , e R_{2b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
- (b) alquila substituída ou não-substituída;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (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 R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,
- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
- (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
- (f) cicloalquila substituída e não-substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio, e
- (2) halogênio; e

R_5 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (2) heterociclila substituída e não-substituída,
- (3) arila substituída e não-substituída, e
- (4) heteroarila substituída e não-substituída.

[00025] Em outra modalidade de Fórmula II, R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) hidróxi,
- (4) amino,
- (5) halogênio, e
- (6) C_{1-3} alquila substituída e não-substituída.

[00026] Em outra modalidade de Fórmula II, R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,

- (3) tio,
- (4) halogênio,
- (5) nitro,
- (6) alquila substituída e não-substituída,
- (7) alquenila substituída e não-substituída,
- (8) alquinila substituída e não-substituída,
- (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 selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
- (b) alquila substituída ou não-substituída.

[00027] Em outra modalidade de Fórmula II, R_3 é trifluorometila. Em outra modalidade, W é CH. Em outra modalidade, R_2 é H.

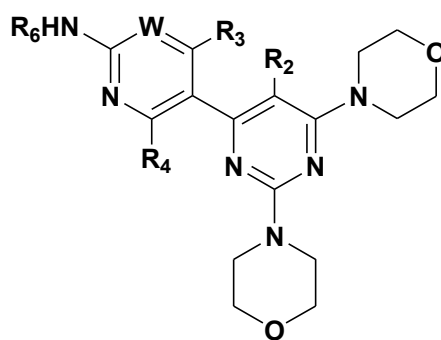
[00028] Em outra modalidade de Fórmula II, R_5 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) morfolinila substituída ou não-substituída,
- (2) tetraidropiranila substituída ou não-substituída, e
- (3) tetraidrofuranila substituída ou não-substituída.

[00029] Em uma modalidade mais particular desta, R_5 é morfolinila ligada ao N; mais particular ainda, X é uma ligação direta. Em outra modalidade mais particular, R_5 é 4-tetraidropiranila; mais particular ainda, X é O. Em outra modalidade, R_5 é 3-tetraidrofuranila; mais particular ainda, X é O.

[00030] Em outra modalidade, W é N. Em uma modalidade mais particular desta, R_3 é = O.

[00031] Outra modalidade da invenção fornece um composto tendo a Formula III:



III

ou um estereoisômero, tautômero, ou sal farmacêuticamente aceitável deste, em que,

W é CR_w ou N, em que R_w é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) metila,
- (5) trifluorometila, e
- (6) sulfonamido;

R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) hidróxi,
- (6) amino,
- (7) alquila substituída e não-substituída,
- (8) -COR_{2a}, e
- (9) -NR_{2a}COR_{2b},

em que R_{2a} e R_{2b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e

(b) alquila substituída ou não-substituída;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (12) $-COR_{3a}$,
- (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 selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,
- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
- (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
- (f) cicloalquila substituída e não-substituída;

R₄ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio, e
- (2) halogênio; e

R₆ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila substituída e não-substituída, e
- (3) cicloalquila substituída e não-substituída.

[00032] Em outra modalidade de Fórmula III, R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) hidróxi,
- (4) halogênio,
- (5) amino,
- (6) metila, e
- (7) trifluorometila.

[00033] Em outra modalidade de Fórmula III, R₃ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) halogênio,
- (4) hidróxi,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometila.

[00034] Em outra modalidade de Fórmula III, R₆ é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) metila, e
- (3) etila.

[00035] Outra modalidade fornece um método para inibir a

fosforilação de Akt em um indivíduo humano ou animal, compreendendo administrar a um indivíduo humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades fornecidas aqui.

[00036] Outra modalidade fornece uma composição, compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade de um composto de qualquer uma das modalidades fornecidas aqui eficaz para inibir a atividade de PI3-K em um indivíduo humano ou animal quando administrada a ele. Em uma modalidade mais particular desta, a composição é eficaz para inibir atividade de PI3-K alfa em um indivíduo humano ou animal quando administrada a ele.

[00037] Outra modalidade fornece uma composição, compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável, uma quantidade de um composto de qualquer uma das modalidades fornecidas aqui eficaz para inibir atividade de PI3-K em um indivíduo humano ou animal quando administrada a ele, e pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer. Em uma modalidade mais particular desta, pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer é vatalanib (PTK-787), imatinib ou gefitinib. Alternativamente, o pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer é selecionado a partir dos inibidores de cinase, antiestrogênios, antiandrogênio, outros inibidores, fármacos quimioterapêuticos de câncer, agentes de alquilação, agentes de quelação, modificadores de resposta biológica, vacinas de câncer, ou terapias anti-sentido (grupos A-J) listadas abaixo. Além disso, o pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer é selecionado a partir de radiação, análogos de nucleosídeo, ou agentes antimetabólicos.

[00038] Outra modalidade fornece um método para tratar uma condição por modulação de atividade de PI3-K compreendendo administrar a um indivíduo humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma

das modalidades fornecidas aqui. Em uma modalidade mais particular, o composto tem um valor de IC₅₀ menor que cerca de 1 µM com respeito à inibição de PI3K. Em outra modalidade mais particular, a condição é câncer.

[00039] Outra modalidade fornece um método para inibir a atividade de PI3-K em um indivíduo humano ou animal, compreendendo administrar ao indivíduo humano ou animal uma composição que compreende uma quantidade de um composto de qualquer uma das modalidades fornecidas aqui eficaz para inibir a atividade de PI3-K ao indivíduo humano ou animal.

[00040] Outra modalidade fornece um método para tratar um distúrbio de câncer em um indivíduo humano ou animal, compreendendo administrar ao indivíduo humano ou animal uma composição que compreende uma quantidade de um composto de qualquer uma das modalidades fornecidas aqui eficaz para inibir a atividade de PI3-K ao indivíduo humano ou animal. Uma modalidade mais particular também compreende administrar ao indivíduo humano ou animal pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer. Em outra modalidade, o pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer é vatalanib, imatinib ou gefitinib. Alternativamente, o pelo menos um agente adicional para o tratamento de câncer é selecionado a partir dos inibidores de cinase, antiestrogênios, antiandrogênio, outros inibidores, fármacos quimioterapêuticos de câncer, agentes de alquilação, agentes de quelação, modificadores de resposta biológica, vacinas de câncer, ou terapias anti-sentido (grupos A-J) listadas abaixo.

[00041] Em outra modalidade de qualquer um dos anteriormente mencionados, o câncer é câncer de mama, câncer de bexiga, câncer de cólon, glioma, glioblastoma, câncer do pulmão, câncer hepatocelular, câncer gástrico, melanoma, câncer da tireóide, câncer endometrial,

câncer renal, câncer cervical, câncer pancreático, câncer esofágico, câncer de próstata, câncer cerebral, ou câncer ovariano.

[00042] Outra modalidade fornece um método para modular a fosforilação de Akt compreendendo contatar um composto de qualquer uma das modalidades descritas aqui com uma célula. Outra modalidade fornece um método para modular a fosforilação de Akt compreendendo contatar uma célula com um composto de qualquer uma das modalidades descritas aqui. Em uma modalidade mais particular desta, a referida modulação está inibindo. Em uma modalidade mais particular, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de $1 \mu\text{M}$ com respeito à inibição de pAKT. Em uma modalidade mais particular ainda, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de $0,5 \mu\text{M}$ com respeito à inibição de pAKT. Em uma modalidade ainda mais particular, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de $0,1 \mu\text{M}$ com respeito à inibição de pAKT.

[00043] Outra modalidade fornece um composto de qualquer uma das modalidades descritas aqui para uso no tratamento de câncer.

[00044] Outra modalidade fornece o uso de um composto de qualquer uma das modalidades descritas aqui na fabricação de um medicamento para o tratamento para câncer.

[00045] Outra modalidade fornece um método de modular a fosforilação de Akt compreendendo contatar um composto da presente invenção com uma célula. Em uma modalidade mais particular desta, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de $1 \mu\text{M}$ com respeito à inibição de pAKT.

[00046] Outra modalidade fornece um composto de qualquer uma das modalidades descritas aqui, e uma inserção de pacote ou outra rotulagem incluindo direções para tratar uma doença proliferativa celular administrando-se uma quantidade inibidora de PI3-K do composto.

[00047] A invenção também fornece composições, kits, métodos de

uso, e métodos de fabricação como descrito na descrição detalhada da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00048] Os aspectos anteriores e muitas das vantagens auxiliares desta invenção serão mais facilmente evidenciados quando os mesmos tornarem-se melhor entendidos por referência à seguinte descrição detalhada, quando empregados juntos com os desenhos acompanhantes, em que:

Figura 1 é um gráfico que ilustra a inibição de crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em duas dosagens comparada a um veículo de controle;

Figura 2 é um gráfico que ilustra a inibição de crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em três dosagens comparada a um veículo de controle;

Figura 3 é um gráfico que ilustra a inibição de crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em duas dosagens comparada a um veículo de controle;

Figura 4 é um gráfico que ilustra a inibição de crescimento de tumor para um composto representativo da invenção em duas dosagens comparada a um veículo de controle; e

Figura 5 é um gráfico que ilustra a inibição de crescimento de tumor para um composto representativo da invenção comparada a um veículo de controle.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA MODALIDADE PREFERIDA

[00049] Fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) medeia o sinal a partir de vários fatores de crescimento para regular a proliferação celular e a sobrevivência. Uma Serina/Treonina (Ser/Tr, ou S/T) proteína cinase, denominada Akt, é identificada como um alvo a jusante de PI 3-cinase. Esta proteína cinase é recrutada à membrana celular por interação de seu domínio de homologia de "*pleckstrin*" com produtos de PI3K,

fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), e fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PIP₂), onde é ativado por fosforilação de seu domínio catalítico por Cinase-1 dependente de 3-Fosfoinosítideo (PDK 1). Akt também é ativada por fosforilação de uma serina em seu motivo hidrofóbico de terminal C por outra cinase-candidato (PDK-2). A ativação de Akt age a jusante para regular cinases adicionais muitas das quais estão implicadas em processos celulares que controlam a sobrevivência, a proliferação, o metabolismo e a translação de crescimento. PI3K pode da mesma forma direcionar processos celulares que impactam a transformação, a proliferação celular, o rearranjo citoesquelético e a sobrevivência através de uma via paralela que não envolve Akt (Hennessy e outros, *Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005)). Duas destas vias são ativação das proteínas de ligação de GTP pequenas Cdc42 e Rac1 e ativação do cinase induzível por glicocorticóide e soro (SGK). Cdc42 e Rac1, que regulam o movimento citoesquelético e motilidade celular e podem funcionar como oncogenes quando superexpressos, são da mesma forma ligados à via de RAS. Desse modo, a atividade de PI3K gera lipídeos de 3'-fosfatidilinositol que agem como um ponto nodal para estimular uma diversidade de vias de sinalização a jusante.

[00050] Estas tais vias impactam a proliferação de propriedades celulares, sobrevivência, motilidade e morfologia, as quais são freqüentemente rompidas no câncer, doenças proliferativas, doenças trombóticas e inflamação, entre outros, sugerem que compostos que inibem PI3K (e isoformas desta) tenham utilidade, como um único agente ou em combinação, no tratamento destas doenças. No câncer, a desregulação das via de PI3K/Akt é extensivamente documentada, incluindo superexpressão do gene *PIK3CA*, ativação de mutações do gene *PIK3CA*, superexpressão de Akt, mutações de *PDK-1*, e deleções/inativação de *PTEN* (Parsons e outros, *Nature* 436:792

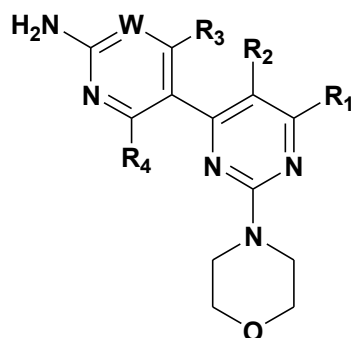
(2005); Hennessy e outros, *Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988 (2005); Stephens e outros, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:1 (2005); Bonneau e Longy, *Human Mutation* 16:109 (2000) e Ali e outros, *J. Natl. Can. Inst.* 91:1922 (1999)). Resultados recentes indicam que *PIK3CA* é freqüentemente mutado (>30%) em vários tumores sólidos em seres humanos (Samuels e Ericson, *Curr. Opin. Oncology* 18:77 (2005)) e os mais freqüentes destas mutações promovem a invasão e o crescimento celular (Samuels e outros, *Cancer Cell* 7:561 (2005), e estão se transformando (Kang e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005), Zhao e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:18443 (2005)). Desse modo, inibidores de PI3K, particularmente da isoforma p110 α codificada por *PIK3CA* e suas mutações, serão úteis no tratamento de cânceres direcionados por estas mutações e desregulações.

[00051] A presente invenção fornece novos compostos que agem como inibidores de serina treonina cinases, lipídeo cinases, e, mais particularmente, como inibidores da função de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K). Os compostos fornecidos aqui podem ser fórmulados em formulações farmacêuticas que são úteis no tratamento de pacientes com uma necessidade de um inibidor de PI3K, especialmente, em modalidades particulares, para fornecer composições e métodos para reduzir a proliferação celular e aumentar a morte celular no tratamento de câncer.

[00052] Em um aspecto da presente invenção, novos compostos de inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e pró-fármacos destes são fornecidos. Os compostos de inibidor de PI3K são compostos com base em pirimidina. Os compostos de pirimidina, sais farmaceuticamente aceitáveis, e pró-fármacos são inibidores de PI3K e são úteis no tratamento de doenças proliferativas celulares.

[00053] Em uma modalidade, os compostos de inibidor de

fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) da invenção têm a fórmula (I):



I

ou um estereoisômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que,

W é CR_w ou N, em que R_w é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) metila,
- (5) trifluorometila, e
- (6) sulfonamido;

R₁ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,

- (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 R_{1a} e R_{1b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,
- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
- (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
- (f) cicloalquila substituída e não-substituída;

R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) hidróxi,
- (6) amino,
- (7) alquila substituída e não-substituída,
- (8) $-\text{COR}_{2a}$, e
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$,

em que R_{2a} e R_{2b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
 - (b) alquila substituída ou não-substituída;
- R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (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 R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,

- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
 - (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
 - (f) cicloalquila substituída e não-substituída; e
- R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em
- (1) hidrogênio, e
 - (2) halogênio.

R_1 substituído compreende arilalquila substituída ou não-substituída, heteroarilalquila substituída ou não-substituída, cicloalquilalquila substituída ou não-substituída, ou heterociclilalquila substituída ou não-substituída.

[00054] Em uma modalidade, W é CH.

[00055] Em outra modalidade, W é N. Em uma modalidade mais particular, R_3 é =O.

[00056] Em uma modalidade, R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) alquila substituída e não-substituída,
- (2) arila substituída e não-substituída,
- (3) heteroarila substituída e não-substituída,
- (4) heterociclila substituída e não-substituída,
- (5) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (6) $-OR_{1a}$, e
- (7) $-NR_{1a}R_{1b}$,

em que R_{1a} e R_{1b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) heteroarila substituída e não-substituída, e
- (b) heterociclila substituída e não-substituída.

[00057] Em outra modalidade R_1 é heterociclila substituída ou não-substituída, ou -O-heterociclila substituída ou não-substituída. Em outra modalidade, R_1 é morfolinila substituída ou não-substituída; mais particular ainda, R_1 é morfolinila ligada ao N não-substituída.

[00058] Em outra modalidade, R_1 é tetraidropirano substituído ou não-substituído ou tetraidropiranilóxi substituído ou não-substituído. Mais particular ainda, R_1 é 4-tetraidropiranilóxi não-substituído.

[00059] Em outra modalidade, R_1 é tetraidrofurano substituído ou não-substituído ou tetraidrofuranilóxi substituído ou não-substituído. Mais particular ainda, R_1 é 3-tetraidrofuranilóxi não-substituído.

[00060] Em uma modalidade, R_1 compreende heterociclilalquila substituída ou não-substituída, ou heteroarilalquila substituída ou não-substituída. Em uma modalidade, R_1 compreende morfolinila substituída ou não-substituída. Em uma modalidade, morfolinila compreende morfolinila ligada ao N. Em uma modalidade, R_1 compreende tetraidropirano substituído ou não-substituído. Em uma modalidade, tetraidropirano compreende 4-tetraidropiranilóxi. Em uma modalidade, tetraidropirano compreende 3-tetraidropiranilóxi. Em uma modalidade, R_1 compreende tetraidrofurano substituído ou não-substituído. Em uma modalidade, tetraidrofurano compreende 3-tetraidrofuranilóxi. Em uma modalidade, R_1 compreende piperidina substituída ou não-substituída. Em uma modalidade, piperidina compreende 4-piperidinilóxi. Em outra modalidade, piperidina compreende 3-piperidinilóxi. Em uma modalidade, R_1 compreende pirrolidina substituída ou não-substituída. Em uma modalidade, pirrolidina compreende 3-pirrolidinilóxi.

[00061] Em uma modalidade, R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

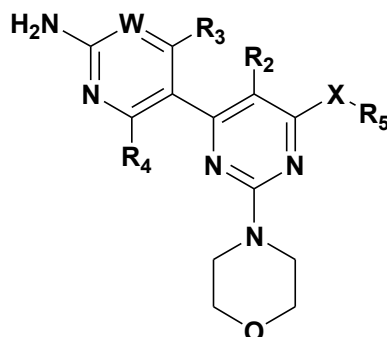
- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) hidróxi,
- (4) halogênio,
- (5) amino,
- (6) metila, e
- (7) trifluorometila.

[00062] Em uma modalidade, R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) halogênio,
- (4) hidróxi,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometila.

[00063] Em uma modalidade, R_3 é trifluorometila. Em uma modalidade, R_3 é ciano.

[00064] Em uma modalidade, o composto de inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) da invenção tem o fórmula (II):



II

ou um estereoisômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que,

W é CR_w ou N , em que R_w é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) metila,
- (5) trifluorometila, e
- (6) sulfonamido;

X é O , S , NH , ou uma ligação direta;

R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) hidróxi,
- (6) amino,
- (7) alquila substituída e não-substituída,
- (8) $-\text{COR}_{2a}$, e
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$,

em que R_{2a} e R_{2b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
- (b) alquila substituída ou não-substituída;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (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) $-OR_{3a}$,
- (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 selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,
- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
- (e) heterociclila substituída e não-substituída, e
- (f) cicloalquila substituída e não-substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio, e
- (2) halogênio; e

R_5 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (2) heterociclila substituída e não-substituída,
- (3) arila substituída e não-substituída, e
- (4) heteroarila substituída e não-substituída.

Em uma modalidade, W é CH .

[00065] Em uma modalidade, W é N . Em uma modalidade mais particular, R_3 é $=O$.

[00066] Em uma modalidade, R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) hidróxi,
- (4) amino,

- (5) halogênio, e
- (6) C₁₋₃ alquila substituída e não-substituída.

[00067] Em uma modalidade, R₃ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) -SR_{3a}
- (4) halogênio,
- (5) nitro,
- (6) alquila substituída e não-substituída,
- (7) alquenila substituída e não-substituída,
- (8) alquinila substituída e não-substituída,
- (9) -OR_{3a},
- (10) -NR_{3a}R_{3b},
- (11) -COR_{3a}, e
- (12) -NR_{3a}COR_{3b},

em que R_{3a} e são selecionados R_{3b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
- (b) alquila substituída ou não-substituída.

[00068] Em uma modalidade, R₃ é trifluorometila.

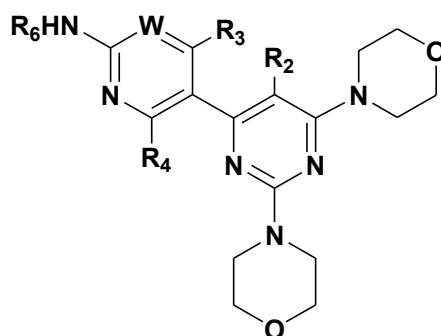
[00069] Em uma modalidade, R₅ é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) morfolinila substituída ou não-substituída,
- (2) tetraidropiranila substituída ou não-substituída, e
- (3) tetraidrofuranila substituída ou não-substituída.

[00070] Em uma modalidade mais particular desta, R₅ é morfolinila ligada ao N; mais particular ainda, X é uma ligação direta. Em outra modalidade mais particular, R₅ é 4-tetraidropiranila; mais particular ainda, X é O. Em outra modalidade, R₅ é 3-tetraidrofuranila; mais

particular ainda, X é O.

[00071] Em uma modalidade, o composto de inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) da invenção tem a fórmula (III):



III

ou um estereoisômero, tautômero, ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que,

W é CR_w ou N, em que R_w é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) metila,
- (5) trifluorometila, e
- (6) sulfonamido;

R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) hidróxi,
- (6) amino,
- (7) alquila substituída e não-substituída,
- (8) -COR_{2a}, e
- (9) -NR_{2a}COR_{2b},

em que R_{2a} e R_{2b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio, e
 - (b) alquila substituída ou não-substituída;
- R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halogênio,
- (5) alquila substituída e não-substituída,
- (6) alquenila substituída e não-substituída,
- (7) alquinila substituída e não-substituída,
- (8) arila substituída e não-substituída,
- (9) heteroarila substituída e não-substituída,
- (10) heterociclila substituída e não-substituída,
- (11) cicloalquila substituída e não-substituída,
- (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 R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila substituída ou não-substituída,
- (c) arila substituída e não-substituída,

- (d) heteroarila substituída e não-substituída,
- (e) heterocíclica substituída e não-substituída, e
- (f) cicloalquila substituída e não-substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio, e
- (2) halogênio; e

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila substituída e não-substituída, e
- (3) cicloalquila substituída e não-substituída.

[00072] Em uma modalidade, R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) hidróxi,
- (4) halogênio,
- (5) amino,
- (6) metila, e
- (7) trifluorometila.

[00073] Em uma modalidade, R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em

- (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) halogênio,
- (4) hidróxi,
- (5) amino, e
- (6) trifluorometila.

[00074] Em uma modalidade, R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,

(2) metila, e

(3) etila.

[00075] Deve ser entendido que o composto de inibidor de acordo com a invenção pode exibir o fenômeno de tautomerismo. Como as estruturas químicas dentro desta especificação podem apenas representar uma das possíveis formas tautoméricas, deve ser entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica da estrutura representada.

[00076] Para os compostos de fórmulas (I)-(III), grupos alquila substituídos representativos incluem grupos arilalquila, heteroarilalquila, heterociclicialquila, aminoalquila, alquilaminoalquila, dialquiaminoalquila, e sulfonamidoalquila. Grupos arila substituídos representativos incluem grupos sulfonamidoarila. Grupos heteroarila substituídos representativos incluem grupos alquiletoarila.

[00077] As sínteses dos compostos de inibidor de PI3K representativos da invenção são descritos nos métodos apresentados na Seção de Exemplos abaixo e a preparação de compostos representativos é descrita nos Exemplos 1-31.

[00078] Compostos de inibidor de PI3K representativos da invenção são mostrados na Tabela 1.

[00079] Em outros aspectos, a presente invenção fornece métodos para fabricação de compostos de inibidor de PI3K. É da mesma forma considerado que, além dos compostos de fórmulas (I)-(III), intermediários, e seus métodos correspondentes de sínteses estão incluídos dentro do escopo da invenção.

[00080] Outra modalidade fornece um método de inibir a fosforilação de Akt compreendendo administrar um composto de Fórmula I, II, ou III a um ser humano em necessidade deste. Outra modalidade fornece um método de tratar câncer responsivo à inibição de fosforilação de Akt, compreendendo administrar um composto de Fórmula I, II, ou III. Outra

modalidade fornece um método de inibir a fosforilação de Akt compreendendo contatar uma célula a um composto de Fórmula I, II, ou III.

[00081] Outra modalidade fornece um método de inibir a fosforilação de Akt que compreende administrar oralmente um composto de Fórmula I, II, ou III a um ser humano em necessidade deste. Em uma modalidade mais particular, o ser humano está sofrendo de câncer. Em uma modalidade mais particular, o câncer é responsivo ao tratamento com um composto que inibe a fosforilação de Akt. Em outra modalidade, o composto é oralmente biodisponível.

[00082] Outra modalidade fornece um método de tratar câncer que compreende administrar oralmente um composto de Fórmula I, II, ou III, em que o referido composto é capaz de inibir atividade de pAkt.

[00083] Em algumas modalidades do método de inibir PI3K utilizando um composto de inibidor de PI3K da invenção, o valor de IC_{50} do composto é menor que ou igual a 1 mM com respeito a PI3K. Em outras tais modalidades, o valor de IC_{50} é menor que ou igual a 100 μ M, é menor que ou igual a 25 μ M, é menor que ou igual a 10 μ M, é menor que ou igual a 1 μ M, é menor que ou igual a 0,1 μ M, é menor que ou igual a 0,050 μ M, ou é menor que ou igual a 0,010 μ M.

[00084] Os compostos da presente invenção são da mesma forma úteis em ensaios que avaliam a atividade relativa de inibição de PI3 cinase. Em tais ensaios, um composto da presente invenção pode ser utilizado para determinar a atividade inibidora relativa de um composto em comparação a um segundo composto. Quando desse modo empregado, o composto da presente invenção é empregado em uma quantidade suficiente para permitir o técnico versado detectar a inibição de PI3 cinase. Uma tal quantidade é às vezes referida aqui como uma "quantidade inibidora eficaz". Em uma modalidade preferida, a quantidade inibidora é uma quantidade que reduzirá a atividade de PI3

cinase por aproximadamente 50% quando comparada à atividade na ausência de um composto. Outros compostos podem, em seguida, ser avaliados como fornecendo maior ou menor inibição na mesma concentração para fornecer uma posição de atividade relativa. Tal informação é útil na determinação de mudanças estruturais e outras modificações ao composto de teste para melhorar sua atividade. Adequadamente, a presente invenção fornece um método para inibir a atividade de PI3 cinase, cujo método compreende contatar a referida PI3 cinase com uma quantidade inibidora eficaz de um composto da presente invenção como descrito aqui. Da mesma forma fornecido é um método para inibir a atividade de PI3 cinase em uma célula, cujo método compreende contatar a referida célula a uma quantidade inibidora eficaz de um composto como reivindicado aqui.

[00085] Algumas modalidades fornecem métodos de inibir a fosforilação de Akt utilizando um composto da invenção tendo um valor de EC_{50} menor que cerca de 10 μM com respeito à inibição de pAKT. Em outra modalidade mais particular, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de 1 μM com respeito à inibição de pAKT. Em uma modalidade mais particular ainda, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de 0,5 μM com respeito à inibição de pAKT. Em uma modalidade ainda mais particular, o composto tem um valor de EC_{50} menor que cerca de 0,1 μM com respeito à inibição de pAKT.

[00086] Em certas modalidades, componentes da presente invenção são capazes de inibição de fosforilação de Akt. Em certas modalidades, componentes da invenção são capazes de inibição de fosforilação de Akt em um indivíduo humano ou animal (isto é, *in vivo*).

[00087] Em uma modalidade, um método de reduzir a atividade de pAkt em um indivíduo humano ou animal é fornecido. No método, um composto da invenção é administrado em uma quantidade eficaz para reduzir a atividade de pAkt.

[00088] Em algumas modalidades do método de inibir PI3K utilizando um composto de inibidor de PI3K da invenção, o valor de EC_{50} do composto está entre 1 nM a 10 nM. Em outras tais modalidades, o valor de EC_{50} está entre 10 nM a 50 nM, entre 50 nM a 100 nM, entre 100 nM a 1 μ M, entre 1 μ M a 25 μ M, ou está entre 25 μ M a 100 μ M.

[00089] Os compostos da presente invenção são da mesma forma úteis em ensaios que avaliam a atividade relativa de inibição de fosforilação de AKT. Em tais ensaios, um composto da presente invenção pode ser utilizado para determinar a atividade inibidora relativa de um composto em comparação a um segundo composto. Quando desse modo empregado, o composto da presente invenção é empregado em uma quantidade suficiente para permitir o técnico versado detectar a inibição da fosforilação de AKT. Uma tal quantidade é às vezes referida aqui como uma "quantidade inibidora eficaz". Em uma modalidade preferida, a quantidade inibidora é uma quantidade que reduzirá a fosforilação da atividade de AKT antes por aproximadamente 50% quando comparada à atividade na ausência de um composto. Outros compostos podem em seguida ser avaliados como fornecendo maior ou menor inibição na mesma concentração para fornecer uma posição de atividade relativa. Tal informação é útil na determinação de mudanças estruturais e outras modificações ao composto teste para melhorar sua atividade. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um método para inibir a fosforilação de AKT, cujo método compreende contatar uma célula com uma quantidade inibidora eficaz de um composto da presente invenção, como descrito aqui. Da mesma forma fornecido é um método para inibir a atividade de PI3 cinase em uma célula, cujo método compreende contatar a referida célula com uma quantidade inibidora eficaz de um composto como reivindicado aqui.

[00090] Em outra modalidade, a invenção fornece métodos de tratar

um distúrbio mediado por PI3K. Em um método, uma quantidade eficaz de um composto de inibidor de PI3K é administrada a um paciente (por exemplo, um indivíduo humano ou animal) em necessidade deste para mediar (ou modular) a atividade de PI3K.

[00091] Os compostos da presente invenção são úteis em composições farmacêuticas para uso humano ou veterinário onde a inibição de PI3K é indicada, por exemplo, no tratamento de doenças proliferativas celulares tal como crescimento de célula cancerosa e/ou de tumor mediado por PI3K. Em particular, os compostos são úteis no tratamento de cânceres humanos ou animais (por exemplo, murino), incluindo, por exemplo, pulmão e brônquios; próstata; mama; pâncreas; cólon e reto; tireóide; fígado e ducto biliar intraepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; rim e pelve renal; bexiga urinária; corpo uterino; cérvix uterina; ovário; mieloma múltiplo; esôfago; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crônica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cerebral; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma de não-Hodgkin; melanoma; e adenoma de cólon viloso.

[00092] Agentes da invenção, em particular, aqueles que têm seletividade para gama inibição de PI3 cinase, são particularmente úteis no tratamento de doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas, resultando, por exemplo, na redução de dano ao tecido, inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade brônquica, remodelagem ou progressão de doença. Doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo de gênese que inclui tanto a asma intrínseca (não-alérgica) quanto extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida depois de infecção bacteriana. Tratamento de asma deve da mesma forma ser entendido como abrangendo o tratamento de

indivíduos, por exemplo, menor do que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas ofegantes e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças ofegantes", uma categoria de paciente estabelecida de interesse médico maior e agora freqüentemente identificada como asmáticos incipientes e de fase precoce ("síndrome da criança ofegante").

[00093] Compostos da invenção que são seletivos para uma isoforma de PI3 Cinase (α , β , γ , δ) de uma isoforma diferente são compostos que preferencialmente inibem uma isoforma. Por exemplo, um composto pode preferencialmente inibir a isoforma gama sobre a isoforma alfa. Alternativamente, um composto pode preferencialmente inibir a isoforma gama sobre a isoforma alfa. Para determinar a seletividade do composto, a atividade do composto é determinada de acordo com os Métodos Biológicos descritos aqui. Por exemplo, o valor de IC_{50} , ou o valor de EC_{50} , de um composto é determinado para duas ou mais isoformas de PI3 Cinase, por exemplo, alfa e gama, de acordo com os Métodos Biológicos 1 e 2, respectivamente. Os valores obtidos são, em seguida, comparados para determinar a seletividade do composto testado. Preferivelmente, os compostos da invenção são seletivos para uma isoforma sobre uma segunda isoforma por pelo menos duas vezes, cinco vezes ou dez vezes. Ainda mais preferivelmente, os compostos da invenção são seletivos para uma isoforma sobre uma segunda isoforma por pelo menos cinqüenta vezes ou 100 vezes. Ainda mais preferivelmente, os compostos da invenção são seletivos para uma isoforma sobre uma segunda isoforma por pelo menos 1000 vezes.

[00094] Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas e condições as quais a presente invenção é aplicável incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome de angústia respiratória do adulto (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica, das vias aéreas ou pulmonar (COPD, COAD ou COLD), incluindo fibrose pulmonar,

bronquite crônica ou dispnéia associada a estes, enfisema, bem como exacerbação de hiper-reatividade das vias aéreas conseqüente à outra terapia de fármaco, em particular outra terapia de fármaco inalada. A invenção é da mesma forma aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou ptinóide. Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, geralmente ocupacional, dos pulmões, freqüentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, abestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

[00095] Tendo consideração a sua atividade antiinflamatória, em particular em relação à inibição de ativação de eosinófilo, os agentes da invenção são da mesma forma úteis no tratamento de distúrbios relacionados ao eosinófilo, por exemplo, eosinofilia, em particular, distúrbios relacionados ao eosinófilo das vias aéreas (por exemplo, envolvendo infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares) incluindo hipereosinofilia quando provoca as vias aéreas e/ou pulmões bem como, por exemplo, distúrbios relacionados ao eosinófilo das vias aéreas conseqüentes ou concomitantes à síndrome de Loffler, pneumonia eosinofílica, infestação parasitária (em particular, metazoário) (incluindo eosinofilia tropical), aspergilose broncopulmonar, poliarterite nodosa (incluindo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico e distúrbios relacionados ao eosinófilo que afetam as vias aéreas ocasionadas por reação do fármaco.

[00096] Os agentes da invenção são da mesma forma úteis no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia em

áreas, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angiite por hipersensibilidade, urticária, penfigóide bulhoso, lúpus eritematoso, pênfigo, epidermólise bulhosa adquirida, e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

[00097] Agentes da invenção podem da mesma forma ser utilizados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular doenças ou condições que têm um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho tais como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, e conjuntivite primaveril, doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica e doença inflamatória na qual reações auto-imunes estão implicadas ou tendo um componente auto-imune ou etiologia, incluindo distúrbios hematológicos auto-imunes (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia eritrocítica pura e trombocitopenia idiopática), lúpus eritematoso sistêmico, policondrite, escleroderma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite ativa crônica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, espru idiopática, doença intestinal inflamatória auto-imune (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), oftalmopatia endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite por hipersensibilidade crônica, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática e glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrítica, por exemplo, incluindo síndrome nefrítica idiopática ou nefropatia de alteração minal).

[00098] Em outra modalidade, a invenção é um método para inibir leucócitos, em particular, neutrófilos e linfócitos B e T. Condições médicas exemplares que podem ser tratadas incluem aquelas condições caracterizadas por uma função de neutrófilo indesejável selecionada a partir do grupo que consiste na liberação de superóxido estimulado, exocitose estimulada, e migração quimiotática, preferivelmente sem inibição da atividade fagocitária ou extermínio

bacteriano pelos neutrófilos.

[00099] Em outra modalidade, a invenção é um método para romper a função de osteoclastos e melhorar um distúrbio de reabsorção óssea, tal como osteoporose.

[000100] Em outra modalidade, doenças ou condições que podem ser tratadas com agentes da invenção incluem choque séptico, rejeição ao aloenxerto depois de transplantação, distúrbios ósseos tal como porém não limitados a artrite reumatóide, espondilite ancilosante, osteoartrite, obesidade, restenose, diabetes, por exemplo, diabetes melito tipo I (diabetes juvenil) e diabetes melito tipo II, doenças diarréicas.

[000101] Em outras modalidades, o distúrbio ou a condição mediada por PI3K é selecionada a partir do grupo que consiste em: doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, angina instável, tromboembolismo, embolia pulmonar, doenças trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusões trombóticas periféricas, e doença da artéria coronária, lesão de reperfusão, retinopatia, tal como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigênio hiperbárica, e condições caracterizadas por pressão intra-ocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, tal como glaucoma.

[000102] Como descrito acima, desde que PI3K sirva como um segundo nodo mensageiro que integra vias de sinalização paralelas, evidência está emergindo que a combinação de um inibidor de PI3K com inibidores de outras vias será útil no tratamento do câncer e doenças proliferativas em seres humanos:

[000103] Aproximadamente 20-30% de cânceres de mama humanos superexpressa Her-2/neu-ErbB2, o alvo para o fármaco trastuzumab. Embora trastuzumab tenha demonstrado respostas duráveis em alguns pacientes que expressam Her2/neu-ErbB2, apenas um subconjunto destes pacientes responde. Trabalho recente indicou que esta taxa de

resposta limitada pode ser melhorada substancialmente pela combinação de trastuzumab com inibidores de PI3K ou a via de PI3K/AKT (Chan e outros, *Breast Can. Res. Treat.* 91:187 (2005), Woods Ignatoski e outros, *Brit. J. Cancer* 82:666 (2000), Nagata e outros, *Cancer Cell* 6:117 (2004)).

[000104] Uma variedade de malignidades humanas expressa mutações ativadoras ou níveis aumentados de Her1/EGFR e vários inibidores de molécula pequena e anticorpo contra esta tirosina cinase de receptor incluindo tarceva, gefitinib e erbitux. Entretanto, enquanto inibidores de EGFR demonstram atividade antitumor em certos tumores humanos (por exemplo, NSCLC), eles falharam ao aumentar a sobrevivência de paciente total em todos os pacientes com tumores que expressam EGFR. Isto pode ser racionalizado pelo fato que muitos alvos a jusante de Her1/EGFR são mutados ou desregulados em freqüências altas em uma variedade de malignidades, incluindo a via de PI3K/Akt. Por exemplo, gefitinib inibe o crescimento de uma linhagem celular de adenocarcinoma em ensaios *in vitro*. No entanto, subclones destas linhagens celulares podem ser selecionados os quais são resistentes a gefitinib que demonstra ativação aumentada da via de PI3/Akt. Infra-regulação ou inibição desta via torna os subclones resistentes sensíveis ao gefitinib (Kokubo e outros, *Brit. J. Cancer* 92:1711 (2005)). Além disso, em um modelo *in vitro* de câncer de mama com uma linhagem celular que abriga uma mutação de PTEN e supra-expressa a inibição de EGFR igualmente da via de PI3K/Akt e EGFR produziu um efeito sinérgico (She e outros, *Cancer Cell* 8:287-297(2005)). Estes resultados indicam que a combinação de gefitinib e inibidores da via de PI3K/Akt seria uma estratégia terapêutica atrativa no câncer.

[000105] 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 maior eficácia combinada do que cada agente sozinho em um modelo de xenoenxerto de glioblastoma (Goudar e outros, *Mol. Cancer. Ther.* 4:101-112 (2005)).

[000106] Antiestrogênios, tal como tamoxifeno, inibe o crescimento de câncer de mama através da indução da interrupção do ciclo celular que requer a ação do inibidor do ciclo celular p27Kip. Recentemente, foi mostrado que ativação da via de Ras-Raf-MAP Cinase altera o estado de fosforilação de p27Kip tal que sua atividade inibidora na interrupção do ciclo celular é atenuada, desse modo contribuindo para resistência ao antiestrogênio (Donovan, e outros, *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001). Como relatado por Donovan e outros, a inibição da sinalização de MAPK através do tratamento com inibidor de MEK reverteu o estado de fosforilação aberrante de p27 nas linhagens celulares de câncer de mama refratário do hormônio e fazendo assim a sensibilidade do hormônio restabelecida. Similarmente, a fosforilação de p27Kip por Akt da mesma forma anula seu papel para interromper o ciclo celular (Viglietto e outros, *Nat Med.* 8:1145 (2002)). Adequadamente, em um aspecto, os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados no tratamento de cânceres dependentes de hormônio, tal como cânceres de mama e de próstata, para reverter a resistência ao hormônio geralmente vista nestes cânceres com agentes anticâncer convencionais.

[000107] Em cânceres hematológicos, tal como leucemia mielogenosa crônica (CML), translocação cromossômica é responsável pela tirosina cinase de BCR-Abl constitutivamente ativa. Os pacientes aflitos são responsivos ao imatinib, um inibidor de tirosina cinase de molécula pequena, como resultado da inibição da atividade de Abl cinase. Entretanto, muitos pacientes com doença em estágio avançado respondem inicialmente ao imatinib, mas em seguida reincide mais tarde devido às mutações de conferência da resistência no domínio de

Abl cinase. Estudos *in vitro* demonstraram que BCR-Ab1 emprega a via de Ras-Raf cinase para eliciar seus efeitos. Além disso, a inibição de mais de uma cinase na mesma via fornece proteção adicional contra mutações de conferência da resistência. Conseqüentemente, em outro aspecto da invenção, os compostos de fórmula (I) são empregados em combinação com pelo menos um agente adicional, tal como Gleevec®, no tratamento de cânceres hematológicos, tal como leucemia mielogenosa crônica (CML), para reverter ou prevenir a resistência a pelo menos um agente adicional.

[000108] Porque a ativação da via de PI3K/Akt direciona a sobrevivência de célula, a inibição da via em combinação com terapias que direcionam apoptose em células de câncer, incluindo radioterapia e quimioterapia, resultará em respostas melhoradas (Ghobrial e outros, *CA Cancer J. Clin* 55:178-194 (2005)). Como um exemplo, a combinação do inibidor de PI3 cinase com carboplatina demonstrou efeitos sinérgicos em ambos ensaios de apoptose e proliferação *in vitro* bem como na eficácia de tumor *in vivo* em um modelo de xenoenxerto de câncer ovariano (Westfall e Skinner, *Mol. Cancer Ther* 4:1764-1771 (2005)).

[000109] Além de câncer e doenças proliferativas, há evidência acumulada que inibidores de PI3 cinases de Classe 1A e 1B seriam terapeuticamente úteis em outras áreas de doença. A inibição de p110 γ , o produto da isoforma de PI3K do gene PIK3CB, mostrou estar envolvida na ativação de plaqueta induzida por cisalhamento (Jackson e outros, *Nature Medicina* 11:507-514 (2005)). Desse modo, um inibidor de PI3K que inibe p110 γ seria útil como um único agente ou em combinação na terapia antitrombótica. A isoforma p110 γ , o produto do gene PIK3CD, é importante na diferenciação e na função da célula B (Clayton e outros, *J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002)), respostas de antígeno dependentes e independentes de célula T (Jou e outros, *Mol.*

Cell. Biol. 22:8580-8590 (2002)) e diferenciação de mastócito (Ali e outros, *Nature* 431:1007-1011 (2004)). Desse modo, espera-se que inibidores de p110 α seriam úteis no tratamento de doenças auto-imunes direcionadas à célula B e asma. Finalmente, a inibição de p110 γ , o produto de isoforma do gene PI3KCG, resulta na resposta de célula T reduzida, mas não célula B (Reif e outros, *J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004)) e sua inibição demonstra eficácia em modelos de animal de doenças auto-imunes (Camps e outros, *Nature Medicine* 11:936-943 (2005), Barber e outros, *Nature Medicine* 11:933-935 (2005)).

[000110] A presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto de inibidor de PI3K (por exemplo, um composto de fórmulas (I)-(III)) juntamente com um veículo farmacologicamente aceitável adequado para administração a um indivíduo humano ou animal, sozinho ou juntamente com outros agentes anticâncer.

[000111] Em uma modalidade, a presente invenção fornece métodos de tratar indivíduos humanos ou animais que sofrem de uma doença proliferativa celular, tal como câncer. A presente invenção fornece métodos de tratar um indivíduo humano ou animal em necessidade de tal tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de inibidor de PI3K (por exemplo, um composto de fórmulas (I)-(III)), sozinho ou em combinação com outros agentes anticâncer.

[000112] Em particular, composições serão formuladas juntos como uma combinação terapêutica ou administradas separadamente. Agentes anticâncer para uso com a invenção incluem, porém não estão limitados a, um ou mais dos seguintes mencionados abaixo:

A. Inibidores de Cinase

[000113] Inibidores de cinase para uso como agentes anticâncer junto com as composições da presente invenção incluem inibidores de

cinases de Receptor do Fator 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 cinase de Receptor de Fator 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), Captura de VEGF (WO 02/57423), B43-Genisteína (WO-09606116), fenretinida (p-hidroxifenilamina de ácido retinóico) (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); inibidores de Erb2 tirosina cinase tais como pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab e rituximab; inibidores de Akt proteína cinase, tal como RX-0201; inibidores de Proteína Cinase C (PKC), tal como LI-317615 (WO 95/17182), e perifosina (US 2003171303); inibidores de Raf/Map/MEK/Ras cinase incluindo sorafenib (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548, e outros descritos em WO 03/82272; inibidores de cinase de Receptor de Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGFR); inibidores de Cinase Dependente de Célula (CDK), incluindo CYC-202 ou roscovitina (WO 97/20842 e WO 99/02162); inibidores de cinase de Receptor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PGFR) tal como CHIR-258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 e SU6668; e inibidores de Bcr-Abl cinase e proteínas de fusão tal como STI-571 ou Gleevec® (imatinib).

B. Antiestrogênios

[000114] Agentes de alvejamento de estrogênio para uso na terapia

anticâncer junto com as composições da presente invenção incluem Moduladores de Receptor de Estrogênio Seletivo (SERMs) incluindo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno; inibidores de aromatase incluindo Arimidex® ou anastrozol; Sub-reguladores de Receptor de Estrogênio (ERDs) incluindo Faslodex® ou fulvestrante.

C. Antiandrogênios

[000115] Agentes de alvejamento de androgênio para uso na terapia anticâncer junto com as composições da presente invenção incluem flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, cetoconazol e corticosteróides.

D. Outros Inibidores

[000116] Outros inibidores para uso como agentes anticâncer junto 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 de fuso de cinesina mitótico (KSP) incluindo SB-743921 e MKI-833; moduladores de protease tal como bortezomib ou Velcade® (US 5.780.454), XL-784; e inibidores de ciclooxigenase 2 (COX-2) incluindo fármacos antiinflamatórios não-esteróides I (NSAIDs).

E. Fármacos Quimioterapêuticos de Câncer

[000117] Agentes quimioterapêuticos de câncer particulares para uso como agentes anticâncer junto com as composições da presente invenção incluem anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), bussulfano (Myleran®), injeção de bussulfano (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desóxi-5-fluorocitidina, carboplatina (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucila (Leukeran®), cisplatina (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Citoxan® ou Neosar®), citarabina, citosina

arabinosídeo (Cytosar-U®), injeção de lipossoma de citarabina (DepoCit®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), cloridrato de daunorrubicina (Cerubidine®), injeção de lipossoma de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), cloridrato de doxorubicina (Adriamicin®, Rubex®), etoposídeo (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracila (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gencitabina (difluorodesoxicidina), hidroxiuréia (Hydrea®), Idarrubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecano (Camptosar®), L-asparaginase (ELSPAR®), leucovorina de cálcio, melfalano (Alqueran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), milotarg, paclitaxel (Taxol®), *foenix* (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 com implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), teniposídeo (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), cloridrato de topotecano para injeção (Hycamptin®), vimblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), e vinorelbina (Navelbine®).

F. Agentes de Alquilação

[000118] Os agentes de alquilação para uso junto com as composições da presente invenção para agentes terapêuticos anticâncer 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; treossulfano; bussulfano; iroflueno (acilfulveno); penclomedina; pirazoloacridina (PD-115934); O6-benzilguanina; decitabina (5-aza-2-desoxicidina); brostalicina; mitomicina C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomida; trabectedina (US 5.478.932); AP-5280 (fórmulação de Platinato de Cisplatina); porfiromicina; e clearazida (mecloretamina).

G. Agentes de Quelação

[000119] Os agentes de quelação para uso junto com as composições

da presente invenção para agentes terapêuticos anticâncer incluem tetratiomolibdato (WO 01/60814); RP-697; T84.66 Quimérico (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; e bleomicina opcionalmente em combinação com eletroporação (EPT).

H. Modificadores de Resposta Biológica

[000120] Modificadores de resposta biológica, tais como moduladores imunes, para uso junto com as composições da presente invenção para agentes terapêuticos anticâncer incluem estaurosporina e análogos macrocíclicos deste, incluindo UCN-01, CEP-701 e midostaurina (veja 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); alentuzumab; interferons (por exemplo, IFN-a, IFN-b etc.); interleucinas, especificamente IL-2 ou aldesleucina bem como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, e variantes biológicas ativas destes que têm seqüências de aminoácido maiores que 70% da seqüência humana nativa; altretamina (Hexalen®); SU 101 ou leflunomida (WO 04/06834 e US 6.331.555); imidazoquinolinas tais 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 benzazóis, antraquinonas, tiosemicarbazonas, e triptantrinas (WO 04/87153, WO 04/64759, e WO 04/60308).

I. Vacinas de Câncer:

[000121] Vacinas anticâncer para uso junto 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), são direcionadas às cinco mutações na proteína de Ras; GlioVax-1;

MelaVax; Advexin® ou INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, HPV-16 E7 codificador; Vacina de MAGE-3 ou M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, que estimula células T específicas para tumores; vacina de câncer de GM-CSF; e vacinas com base em monocitogênes de Listeria.

J. Terapia Anti-sentido:

[000122] Os agentes anticâncer para uso junto com as composições da presente invenção da mesma forma incluem composições anti-sentido, tais como AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 e AP-11014 (oligonucleotídeos anti-sentido específicos de TGF-beta2); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (WO 97/29780); GTI-2040 (oligo anti-sentido de mRNA de R2 ribonucleotídeo reductase) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); oligodesoxinucleotídeos anti-sentido de c-Raf encapsulados por lipossoma (LErafAON) (WO 98/43095); e Sirna-027 (mRNA de VEGFR-1 de alveijamento terapêutico com base em RNAi).

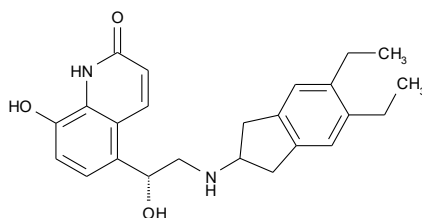
[000123] Os compostos da invenção podem da mesma forma ser combinados em uma composição farmacêutica com substâncias de fármaco broncodilatador ou anti-histamínico. Tais fármacos broncodilatores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, e brometo de tiotrópio, e agonistas β -2-adrenorreceptores tais como salbutamol, terbutalina, salmeterol e, especialmente, formoterol. Substâncias de fármaco anti-histamínico co-terapêuticas incluem cloridrato de cetirizina, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, difenidramina de desloratadina e cloridrato de fexofenadina.

[000124] A eficácia de um agente da invenção na inibição de condições inflamatórias, por exemplo, nas doenças das vias aéreas inflamatórias, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, um modelo de camundongo ou rato, de inflamação das vias

aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo como descrito por Szarka e outros, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi e outros, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki e outros, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; e Cernadas e outros (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

[000125] Os agentes da invenção são da mesma forma úteis como agentes co-terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco tal como substâncias de fármaco antiinflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico, particularmente no tratamento de doenças de vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias tais como aquelas mencionadas aqui anteriormente, por exemplo, como potencializadores de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou depois da outra substância de fármaco. Conseqüentemente, a invenção inclui uma combinação de um agente da invenção como aqui anteriormente descrito com uma substância de fármaco antiinflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico, o referido agente da invenção e a referida substância de fármaco sendo a mesma ou diferente composição farmacêutica. Tais fármacos antiinflamatórias incluem esteróides, em particular glicocorticosteróides tal como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida ou mometasona, antagonistas de LTB4 tais como aqueles descritos em US5451700, antagonistas de LTD4 tais como montelukast e zafirlucast, agonistas de receptor de dopamina tais como cabergolina, bromocriptina, ropinirol e 4-hidróxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletóxi)propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona e sais farmacêuticamente aceitáveis destes (o cloridrato sendo Viozan® -AstraZeneca), e inibidores de PDE4 tal como Ariflo®

(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 beta-2 adrenoceptor tais como salbutamol, terbutalina, salmeterol e, especialmente, formoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e compostos (em forma de solvato ou sal ou livre) de fórmula I da publicação patente Internacional PCT No. WO 00/75114, cujo documento está incorporado aqui por referência, preferivelmente compostos dos Exemplos desta, especialmente um composto de fórmula,



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Substâncias de fármaco anti-histamínico co-terapêuticas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina. Combinações de agentes da invenção e esteróides, beta-2 agonistas, 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 de agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores de PDE4, agonistas de receptor de dopamina ou antagonistas de LTB4 podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

[000126] Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo, 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 de CCR-5 tais como antagonists de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D, antagonistas de Takeda tal como cloreto de N-[[4-[[[6,7-diidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzocicloepten-8-il]carbonil] amino] fenil]-metil]tetraidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amônio (TAK-770), e antagonistas de CCR-5 descritos em US 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicação 8), e WO 00/66559 (particularmente reivindicação 9).

[000127] Os compostos da invenção podem da mesma forma ser combinados em uma composição farmacêutica com compostos que são úteis para o tratamento de uma doença trombolítica, cardiopatia, acidente vascular cerebral, etc., (por exemplo, aspirina, estreptocinase, ativador de plasminogênio de tecido, urocinase, anticoagulantes, fármacos antiplaquetários (por exemplo, PLAVIX; bissulfato de clopidogrel), uma estatina (por exemplo, LIPITOR ou Atorvastatina de cálcio), ZOCOR (Sinvastatina), CRESTOR (Rosuvastatina), etc.), um beta bloqueador (por exemplo, Atenolol), NORVASC (besilato de anlodipina), e um inibidor de ACE (por exemplo, lisinopril).

[000128] Os compostos da invenção podem da mesma forma ser combinados em uma composição farmacêutica com compostos que são úteis para o tratamento de agentes anti-hipertensão tais como, inibidores de ACE, agentes de redução de lipídeo tais como estatinas, LIPITOR (Atorvastatina de cálcio), bloqueadores do canal de cálcio tal como NORVASC (besilato de anlodipina). Os compostos da presente invenção podem da mesma forma ser utilizados em combinação com fibratos, beta-bloqueadores, inibidores de NEPI, antagonistas de receptor de Angiotensina-2 e inibidores de agregação de plaquetas.

[000129] Para o tratamento de doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatóide, os compostos da invenção podem ser combinados com

agentes tais como inibidores de TNF- α tais como anticorpos monoclonais anti-TNF- α (tal como REMICADE, CDP-870) e D2E7 (HUMIRA) e moléculas de fusão de imunoglobulina de receptor de TNF (tal como ENBREL), inibidores de IL-1, antagonistas de receptor ou IL-1R α solúvel (por exemplo, inibidores de KINERET ou ICE), agentes antiinflamatórios não esteróides (NSAIDS), piroxicam, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas, fenilbutazona, aspirina, inibidores de COX-2 (tais como CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib)), inibidores de metaloprotease (preferivelmente, inibidores seletivos de MMP-13), inibidores de p2x7, inibidores, □NEUROTIN, pregabalina, metotrexato de dose baixa, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina ou ouro oral ou parenteral.

[000130] Os compostos da invenção podem da mesma forma utilizados em combinação com os agentes terapêuticos existentes para o tratamento de osteoartrite. Agentes adequados a serem utilizados em combinação incluem agentes antiinflamatórios não-esteróides padrão (em seguida, NSAID's) tais como piroxicam, diclofenac, ácidos propiônicos tais como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas, tais como fenilbutazona, salicilatos tais como aspirina, inibidores de COX-2 tais como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib e etoricoxib, analgésicos e terapias intra-articulares tais como corticosteróides e ácidos hialurônicos tal como hialgana e sinvisco.

[000131] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com agentes antivirais tais como Viracept, AZT, aciclovir e fanciclovir, e compostos anti-sepse tal como Valant.

[000132] Os compostos da presente invenção podem da mesma

forma ser utilizados em combinação com agentes de CNS tal como antidepressivos (sertralina), fármacos anti-Parkinsoniano (tal como deprenila, L-dopa, Requip, Mirapex, inibidores de MAOB tais como selegina e rasagilina, inibidores de comP, tais como Tasmarr, inibidores de A-2, inibidores de recaptção de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina, e inibidores de óxido nítrico sintase neuronal), e os fármacos anti-Alzheimer tais como donepezila, tacrina, inibidores de $\alpha\delta$, NEUROTIN, pregabalina, inibidores COX-2, propentofilina ou metrifonato.

[000133] Os compostos da presente invenção podem da mesma forma ser utilizados em combinação com agentes de osteoporose tal como EVISTA (cloridrato de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno ou fosomax e agentes imunossupressores tais como FK-506 e rapamicina.

[000134] Em outro aspecto da invenção, kits que incluem um ou mais compostos da invenção são fornecidos. Kits representativos incluem um composto de inibidor de PI3K da invenção (por exemplo, um composto de fórmulas (I)-(III)) e uma inserção de pacote ou outra rotulagem incluindo direções para tratar uma doença proliferativa celular administrando-se uma quantidade inibidora de PI3K do composto.

[000135] As definições seguintes são fornecidas para entender melhor a invenção.

[000136] "Alquila" refere-se a grupos alquila que não contêm heteroátomos. Desse modo, o termo inclui grupos alquila de cadeia linear tais como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila e similares. O termo da mesma forma inclui isômeros de cadeia ramificada de grupos alquila de cadeia linear, incluindo porém não limitados aos seguintes que são fornecidos por meio de exemplo: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), e outros. Desse modo, o termo "grupos alquila" inclui grupos alquila primários, grupos alquila secundários e grupos alquila terciários. Os grupos alquila preferidos incluem grupos alquila de cadeia linear e ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono ou 1 a 6 átomos de carbono.

[000137] "Alquileno" refere-se aos mesmos resíduos como notado acima para "alquila", porém tendo dois pontos de ligação. Os grupos alquileno exemplares incluem etileno (-CH₂CH₂-), propileno (CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) e cicloexilpropileno (CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-).

[000138] "Alquenila" refere-se a grupos de cadeia linear, ramificada ou cíclicos a partir de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, tais como aqueles descritos com respeito a grupos alquila como definidos acima, exceto tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Os exemplos incluem, porém não são limitados a, vinila, -CH=C(H)(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(H)₂, -C(CH₃)=C(H)(CH₃), C(CH₂CH₃)=CH₂, cicloexenila, ciclopentenila, cicloexadienila, butadienila, pentadienila e hexadienila, entre outros. Os grupos alquenila preferidos incluem grupos alquenila de cadeia linear e ramificada e grupos alquenila cíclicos tendo 2 a 12 átomos de carbono ou 2 a 6 átomos de carbono.

[000139] "Alquinila" refere-se a grupos de cadeia linear, ramificada ou cíclicos de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, tais como aqueles descritos com respeito a grupos alquila como definidos acima, exceto tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Os exemplos incluem, porém não são limitados a, -C≡C(H), -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), C(H)₂C≡C(H), -C(H)₂C≡C(CH₃) e -C(H)₂C≡C(CH₂CH₃), entre outros. Os grupos alquinila preferidos incluem grupos alquinila de cadeia linear e

ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono ou 2 a 6 átomos de carbono. [000140] Os grupos alquila, alquenila e alquinila podem ser substituídos. "Alquila substituída" refere-se a um grupo alquila como definido acima, em que uma ou mais ligações a um carbono(s) ou hidrogênio(s) são substituída(s) por uma ligação a átomos de não-hidrogênio e não-carbono tais como, porém não limitados a, um átomo de halogênio tais como F, Cl, Br e I; um átomo de oxigênio em grupos tais como grupos hidroxila, grupos alcóxi, grupos arilóxi e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupo sulfeto de alquila e de arila, grupos sulfona, grupos sulfonila e grupos sulfóxido; um átomo de nitrogênio em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas e enaminas; um átomo de silicone em grupos tais como em grupos trialquilsilila, grupos dialquilarilsilila, grupos alquildiarilsilila e grupos triarilsilila; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Os grupos alquila substituídos também incluem grupos em que uma ou mais ligações a um átomo(s) de carbono ou hidrogênio são substituídas por uma ligação de ordem superior (por exemplo, uma ligação dupla ou tripla) a um heteroátomo tais como oxigênio em grupos oxo, carbonila, carboxila e éster; nitrogênio em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas e nitrilas. Os grupos alquila substituídos também incluem grupos alquila em que uma ou mais ligações a um átomo(s) de carbono ou hidrogênio são substituídos por uma ligação a um grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila. Os grupos alquila substituídos preferidos incluem, entre outros, grupos alquila em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio são substituídas por uma ou mais ligações ao grupo flúor, cloro ou bromo. Outro grupo alquila substituído preferido é o grupo trifluorometila e outros grupos alquila que contêm o grupo trifluorometila. Outros grupos alquila substituídos preferidos incluem aqueles em que uma ou mais

ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio são substituídas por uma ligação a um átomo de oxigênio, tal que o grupo alquila substituído contém um grupo hidroxila, alcóxi ou arilóxi. Outros grupos alquila substituídos preferidos incluem grupos alquila que têm uma amina, ou um grupo alquilamina substituído ou não-substituído, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterociclicilamina, dieterociclicilamina, (alquil)(heterociclicil)amina ou (aril)(heterociclicil)amina. Ainda outros grupos alquila substituídos preferidos incluem aqueles em que uma ou mais ligações a átomos de carbono ou hidrogênio, são substituídas por uma ligação a um grupo arila, heteroarila, heterociclicila ou cicloalquila. Exemplos de alquila substituída 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 alquila substituída são: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, NHCOCH_3 , $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_3$, NHSO_2CH_3 , $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, Halo.

[000141] "Alquenila substituída" tem o mesmo significado com respeito a grupos alquenila que grupos alquila substituídos com respeito a grupos alquila não-substituídos. Um grupo alquenila substituído inclui grupos alquenila em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono duplo ligado a outro carbono e aqueles em que um dos átomos de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono não envolvido em uma ligação dupla a outro carbono.

[000142] "Alquinila substituída" tem o mesmo significado com respeito a grupos alquinila do que grupos alquila substituídos com respeito a grupos alquila não-substituídos. Um grupo alquinila substituído inclui grupos alquinila em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono triplo ligado a outro carbono e aquele em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono não

envolvido em uma ligação tripla a outro carbono.

[000143] "Alcóxi" se refere a RO- em que R é alquila. Exemplos representativos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, t-butóxi, trifluorometóxi, e similares.

[000144] "Halogênio" ou "halo" se refere a grupos cloro, bromo, flúor, e iodo. O termo "haloalquila" se refere a um radical de alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio. O termo "haloalcóxi" se refere a um radical de alcóxi substituído com um ou mais átomos de halogênio.

[000145] "Amino" refere-se aqui ao grupo -NH₂. O termo "alquilamino" refere-se aqui ao grupo -NRR' onde R é alquila e R' é hidrogênio ou alquila. O termo "arilamino" refere-se aqui ao grupo -NRR' onde R é arila e R' é hidrogênio, alquila, ou arila. O termo "aralquilamino" refere-se aqui ao grupo -NRR' onde R é aralquila e R' é hidrogênio, alquila, arila, ou aralquila.

[000146] "Alcoxialquila" se refere ao grupo -alqu₁-O-alqu₂ onde alqu₁ é alquila ou alquenila, e alqu₂ é alquila ou alquenila. O termo "ariloxialquila" se refere ao grupo alquil O-arila. O termo "aralcoxialquila" se refere ao grupo -alquilenil-O-aralquila.

[000147] "Alcoxialquilamino" refere-se aqui ao grupo -NR- (alcoxialquila), onde R é tipicamente hidrogênio, aralquila, ou alquila.

[000148] "Aminocarbonila" refere-se aqui ao grupo -C(O)-NH₂. "Aminocarbonila substituída" refere-se aqui ao grupo -C(O)-NRR' onde R é alquila e R' é hidrogênio ou alquila. O termo "arilaminocarbonila" refere-se aqui ao grupo -C(O)-NRR' onde R é arila e R' é hidrogênio, alquila ou arila. "Aralquilaminocarbonila" refere-se aqui ao grupo -C(O)-NRR' onde R é aralquila e R' é hidrogênio, alquila, arila, ou aralquila.

[000149] "Aminossulfonila" refere-se aqui ao grupo -S(O)₂-NH₂. "Aminossulfonila substituída" refere-se aqui ao grupo -S(O)₂-NRR' onde R é alquila e R' é hidrogênio ou alquila. O termo "aralquilaminossulfonilarila" refere-se aqui ao grupo aril-S(O)₂-NH-

aralquila.

[000150] "Carbonila" se refere ao grupo divalente $-C(O)-$.

[000151] "Carbonilóxi" geralmente se refere ao grupo $-C(O)-O-$. Tais grupos incluem ésteres, $-C(O)-O-R$, onde R é alquila, cicloalquila, arila, ou aralquila. O termo "carboniloxicicloalquila" refere-se geralmente aqui a uma "carboniloxicarbocicloalquila" e a uma "carboniloxieterocicloalquila," isto é, onde R é uma carbocicloalquila ou heterocicloalquila, respectivamente. O termo "arilcarbonilóxi" refere-se aqui ao grupo $-C(O)-O-arila$ onde arila é uma carbocicloarila ou heterocicloarila mono ou policíclica. O termo "aralquilcarbonilóxi" refere-se aqui ao grupo $-C(O)-O-aralquila$.

[000152] "Sulfonila" refere-se aqui ao grupo $-SO_2$. "Alquilsulfonila" se refere a uma sulfonila substituída da estrutura $-SO_2R-$ em que R é alquila. Grupos alquilsulfonila empregados em compostos da presente invenção são tipicamente grupos alquilsulfonila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em sua estrutura de cadeia principal. Desse modo, grupos alquilsulfonila típicos empregados em compostos da presente invenção incluem, por exemplo, metilsulfonila (isto é, onde R é metila), etilsulfonila (isto é, onde R é etila), propilsulfonila (isto é, onde R é propila), e similares. O termo "arilsulfonila" refere-se aqui ao grupo $-SO_2-arila$. O termo "aralquilsulfonila" refere-se aqui ao grupo $-SO_2-aralquila$. O termo "sulfonamido" refere-se aqui a $-SO_2NH_2$.

[000153] "Carbonilamino" se refere ao grupo divalente $-NH-C(O)-$ em que o átomo de hidrogênio do nitrogênio de amida do grupo carbonilamino pode ser grupo alquila, arila, ou aralquila substituído. Tais grupos incluem porções tais como ésteres de carbamato ($-NH-C(O)-O-R$) e amidas $-NH-C(O)-R$, onde R é uma alquila, cicloalquila, ou arila ou aralquila de cadeia linear ou ramificada. O termo "alquilcarbonilamino" se refere a alquilcarbonilamino onde R é alquila tendo de 1 a cerca de 6 átomos de carbono em sua estrutura de cadeia principal. O termo

"arilcarbonilamino" se refere a grupo -NH-C(O)-R , onde R é uma arila. Similarmente, o termo "aralquilcarbonilamino" se refere a carbonilamino onde R é aralquila.

[000154] "Guanidino" ou "guanidila" se refere a porções derivadas a partir de guanidina, $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}_2$. Tais porções incluem àquelas ligadas ao átomo de nitrogênio transportando a ligação dupla formal (a posição "2" da guanidina, por exemplo, diaminometilenoamino, $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C=NH-}$) e aquelas ligadas a quaisquer átomos de nitrogênio transportando uma ligação simples formal (as posições "1-" e/ou "3" da guanidina, por exemplo, $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-O-NH}$). Os átomos de hidrogênio em quaisquer dos nitrogênios podem ser substituídos com um substituinte adequado, tal como alquila, arila, ou aralquila.

[000155] "Amidino" se refere às porções $\text{R-C(=N)-NR}'$ - (o radical sendo "N¹" nitrogênio) e $\text{R(NR}')\text{C=N}$ (o radical sendo "N²" nitrogênio), onde R e R' podem ser hidrogênio, alquila, arila, ou aralquila.

[000156] "Cicloalquila" se refere a um substituinte de alquila mono- ou policíclico, heterocíclico ou carbocíclico. Grupos cicloalquila representativos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, e ciclooctila e tais anéis substituídos com grupos alquila de cadeia linear ou ramificada como definidos acima. Substituintes de cicloalquila típicos têm de 3 a 8 átomos de cadeia principal (isto é, anel) em que cada átomo de cadeia principal é carbono ou um heteroátomo. O termo "heterocicloalquila" refere-se aqui a substituintes de cicloalquila tendo de 1 a 5, e mais tipicamente de 1 a 4 heteroátomos na estrutura de anel. Heteroátomos adequados empregados em compostos da presente invenção são nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Porções de heterocicloalquila representativas, por exemplo, incluem morfolino, piperazinila, piperadinila, e similares. Grupos carbocicloalquila são grupos cicloalquila em que todos os átomos de anel são carbono. Quando utilizado com relação a substituintes de cicloalquila, o termo

"policíclico" refere-se aqui a estruturas cíclicas de alquila fundidas e não-fundidas.

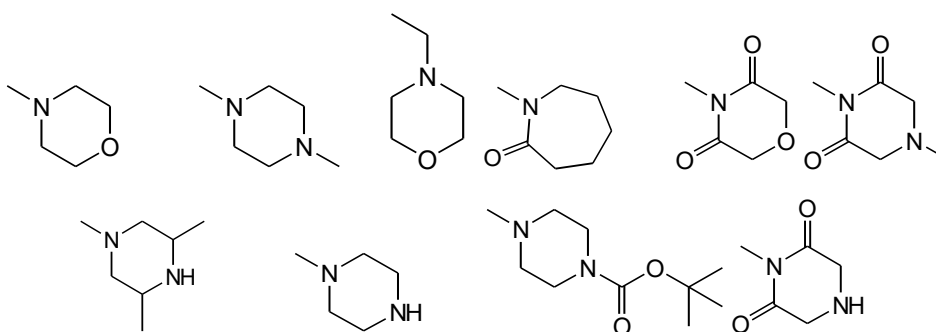
[000157] "Heterociclo substituído," "grupo heterocíclico," "heterociclo," ou "heterociclila," quando aqui utilizado se refere a qualquer anel de 3 ou 4 membros contendo um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, e enxofre ou um anel de 5 ou 6 membros contendo de um a três heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; em que o anel de 5 membros tem 0 - 2 ligações duplas e o anel de 6 membros tem 0 - 3 ligações duplas; em que o átomo de nitrogênio e de enxofre podem ser opcionalmente oxidados; em que o nitrogênio e os heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente quaternizados; e incluindo qualquer grupo bicíclico em que quaisquer dos anéis heterocíclicos acima são fundidos a um anel de benzeno ou outro anel heterocíclico de 5 ou 6 membros independentemente definido acima. Exemplos de grupos heterociclila incluem, porém não são limitados a: anéis de 3 a 8 membros insaturados contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio tais como, porém não limitados a, pirrolila, diidropiridila, pirimidila, pirazinila, tetrazolila, (por exemplo, 1H-tetrazolila, 2H-tetrazolila); grupos heterocíclicos insaturados condensados contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio tais como, porém não limitados a, isoindolila, indolinila, indolizinila, quinolila, indazolila; anéis de 3 a 8 membros insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio tais como, porém não limitados a, oxadiazolila (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila); anéis de 3 a 8 membros saturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio tal como, porém não limitados a, morfolinila; grupos heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, benzoxadiazolila, benzoxazinila (por exemplo, 2H-1,4-benzoxazinila); anéis de 3 a 8 membros insaturados contendo 1 a 3 átomos

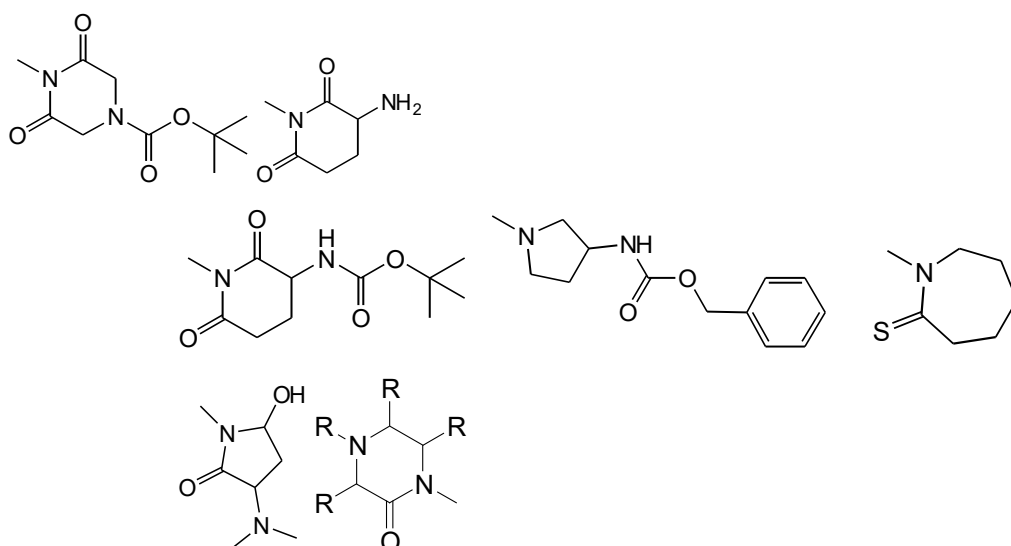
de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio tais como, porém não limitados a, tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3 tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2-tiadiazolila); anéis de 3 a 8 membros saturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio tais como, porém não limitados a, tiazolodinila; anéis de 3 a 8 membros saturados ou insaturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre tais como, porém não limitados a, diidroditienila, diidroditionila, tetraidrotiofeno, tetraidrotiopirano; anéis heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio tais como, porém não limitados a, benzotiadiazolila, benzotiazinila (por exemplo, 2H-1,4-benzotiazinila), diidrobentotiazinila (por exemplo, 2H-3,4-diidrobentotiazinila), anéis de 3 a 8 membros insaturados contendo átomos de oxigênio tais como, porém não limitados à furila; anéis heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio tal como benzodioxoíla (por exemplo, 1,3-benzodioxoíla); anéis de 3 a 8 membros insaturados contendo um átomo de oxigênio e 1 a 2 átomos de enxofre tais como, porém não limitados a, diidrooxatienila; anéis de 3 a 8 membros saturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 2 átomos de enxofre tais como 1,4-oxatiano; anéis condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre tais como benzoditienila; e anéis heterocíclicos condensados insaturados contendo um átomo de oxigênio e 1 a 2 átomos de oxigênio tais como benzoxatienila. Heterociclos preferidos incluem, por exemplo: diazapinila, pirrila, pirrolinila, pirrolidinila, pirazolila, pirazolinila, pirazolidinila, imidazoíla, imidazolinila, imidazolidinila, piridila, piperidinila, pirazinila, piperazinila, N-metil piperazinila, azetidínila, N-metilazetidínila, pirimidínila, piridazínila, oxazolila, oxazolidínila, isoxazolila, isoxazolidínila, morfolinila, tiazolila, tiazolidínila, isotiazolila, isotiazolidínila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, tienila, triazolila, e benzotienila. Grupos heterocíclicos da mesma

forma incluem aqueles descritos acima em que um ou mais átomos de S no anel são ligados duplamente a um ou dois átomos de oxigênio (sulfóxidos e sulfonas). Por exemplo, grupos heterocíclicos incluem tetraidrotiofeno, óxido de tetraidrotiofeno, e 1,1-dióxido de tetraidrotiofeno. Grupos heterocíclicos preferidos contêm 5 ou 6 membros de anel. Grupos heterocíclicos mais preferidos incluem piperazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, quinuclidina, e tetraidrofurano.

[000158] Porções heterocíclicas podem ser não-substituídas ou monossustituídas ou dissustituídas com vários substituintes independentemente selecionados a partir de hidróxi, halo, oxo (C=O), alquilimino (RN=, em que R é grupo alquila ou alcóxi), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquila, alcóxi, tioalcóxi, polialcóxi, alquila, cicloalquila ou haloalquila. "Heterocíclica não-substituída" inclui anéis heterocíclicos condensados tais como benzimidazolila, não inclui grupos heterocíclicos que têm outros grupos tais como grupos alquila ou halo ligados a um dos membros de anel quando compostos tais como 2-metilbenzimidazolila são grupos heterocíclicos.

[000159] Os grupos heterocíclicos podem ser ligados a várias posições visto que ficarão evidentes àqueles tendo experiência nas técnicas de química orgânica e medicinal em combinação com a descrição aqui.





onde R é H ou um substituinte heterocíclico, como descrito aqui.

[000160] Heterocíclicos representativos incluem, por exemplo, imidazolila, piridila, piperazinila, azetidínila, tiazolila, furanila, triazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, indolila, naftpiridinila, indazolila, e quinolizinila.

[000161] "Arila" se refere a grupos aromáticos monocíclicos e policíclicos substituídos tendo de 3 a 14 heteroátomos de carbono de cadeia principal, e inclui igualmente grupos arila carbocíclicos e grupos arila heterocíclicos. O termo se refere, porém não está limitado a, grupos tais como fenila, bifenila, antracênila, naftenila por meio de exemplo. Grupos arila carbocíclicos são grupos arila em que todos os átomos de anel no anel aromático são carbono. O termo "heteroarila" refere-se aqui a grupos arila tendo de 1 a 4 heteroátomos como átomos de anel em um anel aromático com o restante dos átomos de anel sendo átomos de carbono.

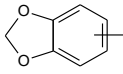
[000162] "Arila não-substituída" inclui grupos contendo anéis condensados tais como naftaleno. Não inclui grupos arila que tem outros grupos tais como grupos alquila ou halo ligados a um dos membros de anel, visto que grupos arila tais como tolila são considerados aqui grupos arila substituídos como descrito abaixo. Um grupo arila não-

substituído preferido é fenila. Grupos arila não-substituídos podem ser ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomos de oxigênio, átomos de nitrogênio, e/ou átomos de enxofre no composto de origem, entretanto.

[000163] "Grupo arila substituído" tem o mesmo significado com respeito aos grupos arila não-substituídos cujos grupos alquila substituídos tinham relação com os grupos alquila não-substituídos. Entretanto, um grupo arila substituído da mesma forma inclui grupos arila em que um dos carbonos aromáticos é ligado a um dos átomos de não-carbono ou não-hidrogênio descritos acima e da mesma forma inclui grupos arila em que um ou mais carbonos aromáticos do grupo arila são ligados a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila substituído e/ou não-substituído como definido aqui. Este inclui disposições de ligação em que dois átomos de carbono de um grupo arila são ligados a dois átomos de um grupo alquila, alquenila, ou alquinila para definir um sistema de anel fundido (por exemplo, diidronaftila ou tetraidronaftila). Desse modo, o termo "arila substituída" inclui, porém não está limitado a tolila, e hidroxifenila entre outros.

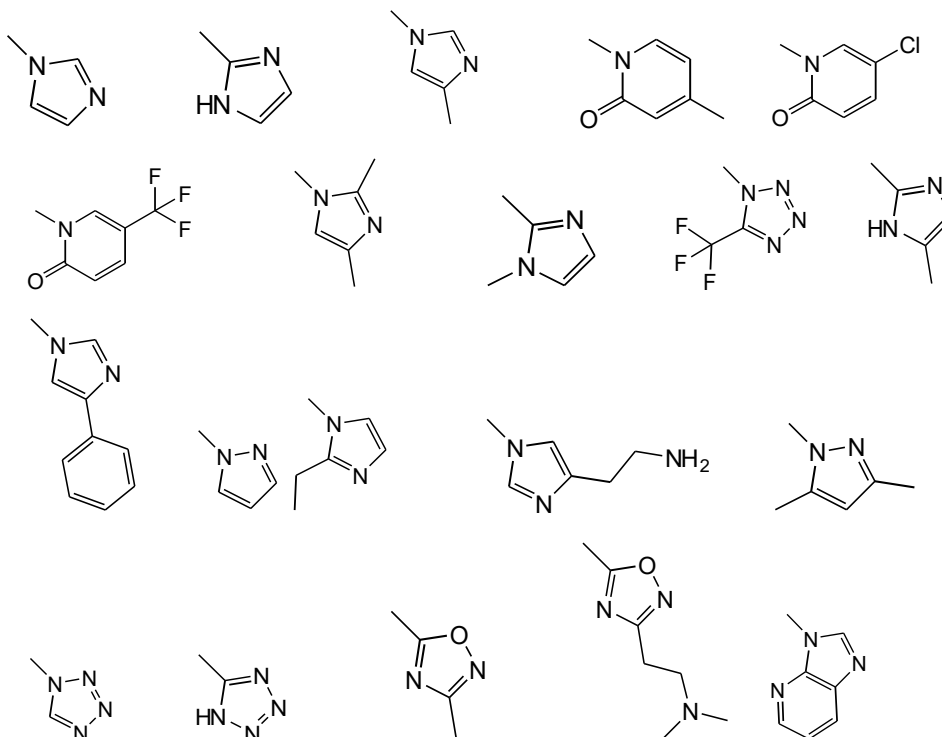
[000164] "Heteroarila substituída" quando aqui utilizada se refere a um grupo heteroarila como definido aqui substituído por substituição independente de um, dois ou três dos átomos de hidrogênio neste com Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alcóxi substituído com arila, haloalquila, tioalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, nitro, carboxaldeído, carbóxi, alcoxicarbonila e carboxamida. Além disso, qualquer substituinte pode ser um grupo arila, heteroarila, ou heterocicloalquila.

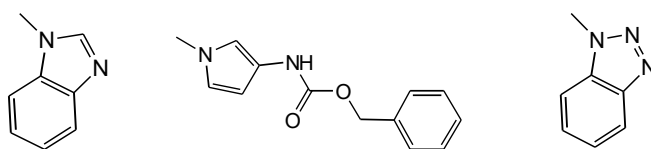
[000165] Quando utilizado com relação a substituintes de arila, o termo "arila policíclica" refere-se aqui a estruturas cíclicas fundidas ou não-fundidas em que pelo menos uma estrutura cíclica é aromática, tal como, por exemplo, benzodioxol (que tem uma estrutura heterocíclica

fundida a um grupo fenila, isto é, ,) naftila, e similares. Porções de arila ou heteroarila exemplares empregadas como substituintes em compostos da presente invenção incluem fenila, piridila, pirimidinila, tiazolila, indolila, imidazolila, oxadiazolila, tetrazolila, pirazinila, triazolila, tiofenila, furanila, quinolinila, purinila, naftila, benzotiazolila, benzopiridila, e benzimidazolila, e similares.

[000166] "Aralquila" ou "arilalquila" se refere a um grupo alquila substituído com um grupo arila. Tipicamente, grupos aralquila empregados em compostos da presente invenção têm de 1 a 6 átomos de carbono incorporados dentro da porção alquila do grupo aralquila. Grupos aralquila adequados empregados em compostos da presente invenção incluem, por exemplo, benzila, picolila, e similares.

[000167] Grupos heteroarila representativos incluem, por exemplo, aqueles mostrados abaixo. Estes grupos heteroarila podem também ser substituídos e podem ser ligados às várias posições visto que ficará evidente para aqueles tendo experiência nas técnicas de química orgânica e medicinal em combinação com a descrição aqui.





[000168] Heteroarilas representativas incluem, por exemplo, imidazolila, piridila, tiazolila, triazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, e benzoxazolila.

[000169] "Biarila" se refere a um grupo ou a um substituinte ao qual dois grupos arila, que não são condensados um ao outro, são ligados. Compostos biarila exemplares incluem, por exemplo, fenilbenzeno, difenildiazeno, 4-metiltio-1-fenilbenzeno, fenoxibenzeno, (2-feniletinil)benzeno, difenil cetona, (4-fenilbuta-1,3 diinil)benzeno, fenilbenzilamina, (fenilmetóxi)benzeno, e similares. Grupos biarila opcionalmente substituídos preferidos incluem: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil)-fenil]acetamida, 1,4-difenilbenzeno, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-[benzil-amino]-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-metóxi-4-fenilbenzeno, 2-[(imidazolilmetil)-amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 4-fenil-1-fenoxibenzeno, N-(2-amino-etil)-[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-(cicloexilamino)-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-ilamino)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]etan-1-ona, N-(1-carbamoil-2-hidroxiopropil)[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)-fenil]-carboxamida, N-[4-(2-feniletinil) fenil]propanamida, 4-metóxi-fenil fenil cetona, fenil-N-benzamida, (terc-butóxi)-N-[(4-fenilfenil)-metil]-carboxamida, ácido 2-(3-fenil-fenóxi)etanoidroxâmico, propanoato de 3-fenilfenila, 1-(4-etoxifenil)-4-metoxibenzeno, e [4-(2-feniletinil)fenil]pirrol.

[000170] "Heteroarilarila" se refere a um grupo biarila onde um dos grupos arila é um grupo heteroarila. Grupos heteroarilarila exemplares incluem, por exemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrol, 3-(2-feniletinil)piridina, fenilpirazol, 5-(2-fenil-etinil)-1,3-diidropirimidina-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiadiazol, 2-(2-feniletinil)pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazol, 3-(2-piperazinil-fenil)-furano, 3-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirrol, e similares. Grupos heteroarilarila opcionalmente substituídos preferidos incluem: 5-(2-feniletinil)pirimidina-2-ilamina, 1-metóxi-4-(2-tienil)benzeno, 1-metóxi-3-(2-tienil)benzeno, 5-metil-2-fenil-piridina, 5-metil-3-fenilisoxazol, 2-[3-(trifluorometil)fenil]furano, 3-flúor-5-(2 furil)-2-metóxi-1-prop-2-enilbenzeno, (hidroxiimino)(5-fenil(2-tienil))-metano, 5-[(4-metilpiperazinil)metil]-2-feniltiofeno, 2-(4-etilfenil)-tio-feno, 4 metil-tio-1-(2-tienil) benzeno, 2-(3-nitrofenil)tiofeno, (terc-butóxi)-N-[(5-fenil-(3-piridil))metil] carboxamida, hidróxi-N-[(5-fenil(3-piridil))metil]-amida, 2-(fenil-metiltio)piridina, e benzilimidazol.

[000171] "Heteroarileteroarila" se refere a um grupo biarila onde ambos os grupos arila são um grupo heteroarila. Grupos heteroarileteroarila exemplares incluem, por exemplo, 3-piridilimidazol, 2-imidazolilpirazina, e similares. Grupos heteroarileteroarila opcionalmente substituídos preferidos incluem: 2-(4-piperazinil-3-piridil)furan, dietil-(3-pirazin-2-il(4-piridil))amina, e dimetil{2-[2-(5-metilpirazin-2-il)etinil](4-piridil)}amina.

[000172] "Opcionalmente substituído" ou "substituído" se refere à

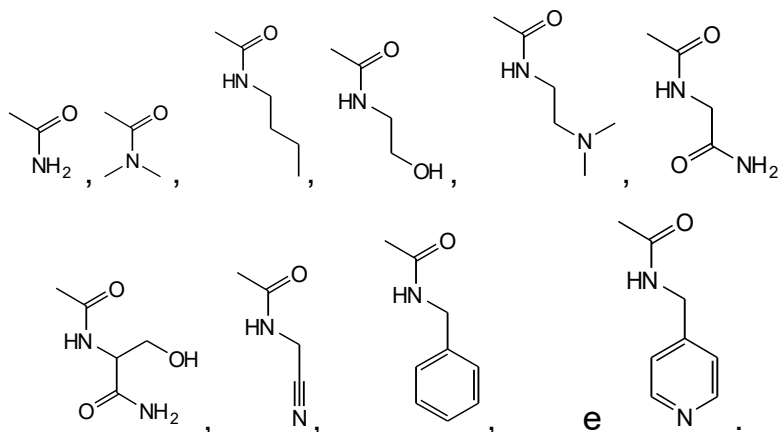
substituição de hidrogênio com um ou mais radicais monovalentes ou divalentes. Grupos de substituição adequados incluem, por exemplo, hidroxila, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonila, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxila, formila, alquila, alquila substituída, haloalquila, alquiamino, haloalquilamino, alcóxi, haloalcóxi, alcóxi-alquila, alquilcarbonila, aminocarbonila, arilcarbonila, aralquilcarbonila, heteroarilcarbonila, heteroaralquil-carbonila, alquiltio, aminoalquila, cianoalquila, arila, benzila, piridila, pirazolila, pirrol, tiofeno, imidazolila, e similares.

[000173] O grupo de substituição pode por si próprio ser substituído. O grupo substituído sobre o grupo de substituição pode ser carboxila, halo, nitro, amino, ciano, hidroxila, alquila, alcóxi, aminocarbonila, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R, ou cicloalquila, onde R é tipicamente hidrogênio, hidroxila ou alquila.

[000174] Quando o substituinte substituído incluir um grupo de cadeia linear, a substituição pode ocorrer dentro da cadeia (por exemplo, 2-hidroxipropila, 2-aminobutila, e similares) ou no terminal de cadeia (por exemplo, 2-hidroxietila, 3-cianopropila, e similares). Substituintes substituídos podem ser de disposições de cadeia linear, ramificada ou cíclicas de heteroátomos ou carbono covalentemente ligados.

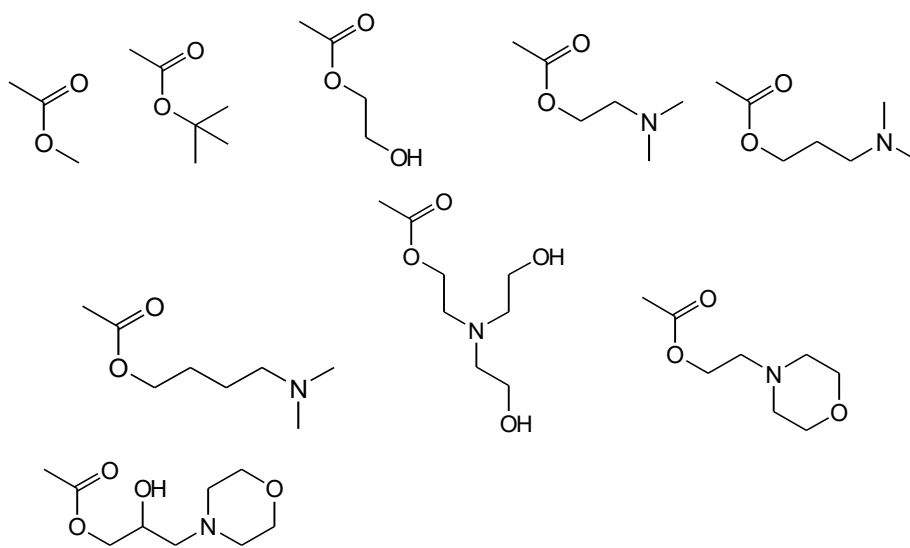
[000175] Os grupos aminocarbonila substituídos representativos incluem, por exemplo, aqueles mostrados abaixo. Estes podem ser também substituídos por grupos heterocíclicos e grupos heteroarila visto que ficará evidente para aqueles tendo experiência nas técnicas de química orgânica e medicinal em combinação com a descrição aqui. Grupos aminocarbonila preferidos incluem: N-(2-cianoetil)carboxamida, N-(3-metoxipropil)carboxamida, N-ciclopropilcarboxamida, N-(2-hidróxi-isopropil)carboxamida, 2-carbonilamino-3-hidroxipropanoato de metila, N-(2-hidroxipropil)carboxamida, N-(2-hidróxi-isopropil)carboxamida, N-

[2-hidróxi-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-etóxi)etil]carboxamida, N-(4-hidroxicicloexil) 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-iletil)carboxamida, N-[3-(2-oxopirrolidinil)propil]carboxamida, 4-metil-2-oxopiperazinacarbaldéido, N-(2-hidróxi-3-pirrolidinilpropil)carboxamida, N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil)carboxamida, N-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}carboxamida, 3-(dimetilamino)pirrolidinacarbaldéido, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]carboxamida, 2,2,2 trifluór-N-(1-formilpirrolidin-3-il)acetamida,



[000176] Grupos alcóxicarbonila substituídos representativos incluem, por exemplo, aqueles mostrados abaixo. Estes grupos alcóxicarbonila podem ser também substituídos visto que ficarão evidentes para aqueles tendo experiência nas técnicas de química orgânica e medicinal em combinação com a descrição aqui.

[000177] Os grupos alcóxicarbonila substituídos representativos incluem, por exemplo, aqueles mostrados abaixo. Estes grupos alcóxicarbonila podem ser também substituídos visto que ficarão evidentes para aqueles tendo experiência nas técnicas de química orgânica e medicinal em combinação com a descrição aqui.



[000178] O termo "protegido" com respeito aos grupos hidroxila, grupos amina, e grupos sulfidrilas se referem a formas destas funcionalidades que são protegidas da reação indesejável com um grupo protetor conhecido por aqueles versados na técnica tais como aqueles mencionados em *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3ª Edição, 1999) que pode ser adicionado ou removido utilizando os procedimentos mencionados aqui. Exemplos de grupos hidroxila protegidos incluem, porém, não são limitados a, silil éteres tais como aqueles obtidos por reação de um grupo hidroxila com um reagente tal como, porém não limitado a, t-butildimetil-clorossilano, trimetilclorossilano, triisopropilclorossilano, trietilclorossilano; metila substituída e etil éteres tais como, porém não limitados a metoximetil éter, metitiometila éter, benziloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetraidropiranil éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, benzil éter; ésteres tais como, porém não limitados a, formiato de benzoíla, formiato, acetato, tricloroacetato, e trifluoroacetato. Exemplos de grupos amina protegidos incluem, porém não são limitados a, amidas tais como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida, e benzamida; imidas, tais como ftalimida, e ditiosuccinimida; e outros. Exemplos de grupos sulfidrilas protegidos incluem, porém não são limitados a,

tioéteres tais como S-benzil tioéter, e S-4-picolil tioéter; derivados de S-metila substituídos tais como hemitio, ditio e aminotio acetais; e outros.

[000179] "Grupos protetores carbóxi" se referem a um grupo carbonila que foi esterificado com um dos grupos éster protetores de ácido carboxílico geralmente utilizados empregados para bloquear ou proteger a função de ácido carboxílico enquanto reações envolvendo outros sítios funcionais dos compostos são realizadas. Além disso, um grupo protetor carbóxi pode ser ligado a um suporte sólido pelo qual o composto permanece conectado ao suporte sólido como o carboxilato até que clivado por métodos hidrolíticos para liberar o ácido livre correspondente. Grupos protetores carbóxi representativos incluem, por exemplo, alquil ésteres, amidas secundárias e similares.

[000180] 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 estereoisômeros em um átomo de carbono assimetricamente substituído particular ou um único estereoisômero. Como um resultado, misturas racêmicas, misturas de diaestereômeros, bem como únicos diaestereômeros dos compostos da invenção estão incluídos na presente invenção. O termo configuração "S" e "R", quando aqui utilizado, é como definido pela IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," *Pure Appl. Chem.* 45:13-30, 1976. Os termos α e β são empregados para posições de anel dos compostos cíclicos. O lado α do plano de referência é aquele lado em que o substituinte preferido situa-se na posição numerada inferior. Aqueles substituintes que situam-se no lado oposto do plano de referência são designados β descritor. Deve ser notado que este uso difere-se daquele para estereoparentes cíclicos, em que " α " significa "abaixo do plano" e denota configuração absoluta. O termo configuração α e β , quando aqui utilizado, é como definido pelo

"Chemical Abstracts Index Guide," Anexo IV, parágrafo 203, 1987.

[000181] Quando aqui utilizado, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" se referem a sais de metal alcalino-terroso ou ácido não-tóxico dos compostos de pirimidina da invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos de pirimidina, ou separadamente reagindo-se as funções básicas ou ácidas com uma base ou ácido orgânico ou inorgânico adequado, respectivamente. Sais representativos incluem, porém não são limitados aos seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digliconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, glicoeptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, e undecanoato. Da mesma forma, os grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com tais agentes como haletos de alquila, tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; sulfatos de dialquila semelhantes a sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila, haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila, e estearila, haletos de aralquila tais como brometos de benzila e fenetila, e outros. Produtos dispersíveis ou solúveis em água ou óleo são desse modo obtidos.

[000182] Exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem tais ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e tais ácidos orgânicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido

tartárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido metanossulfônico, ácido sucínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, e ácido p-toluenossulfônico, ácido cítrico, e aminoácidos ácidos tais como ácido aspártico e ácido glutâmico.

[000183] Sais de adição de base podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos de pirimidina, ou separadamente reagindo-se porções de ácido carboxílico com uma base adequada tal como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal farmacologicamente aceitável ou com amônia, ou uma amina primária, secundária ou terciária orgânica.

[000184] Sais farmacologicamente aceitáveis incluem, porém não são limitados a, cátions com base nos metais de álcali e alcalinos terrosos, tais como sais de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio e similares, bem como amônio não-tóxico, amônio quaternário, e cátions de amina, incluindo, porém não limitados a amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e similares. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina e similares, e aminoácidos básicos tais como arginina, lisina e ornitina.

[000185] Quando aqui utilizado, o termo "éster farmacologicamente aceitável" se refere a ésteres que hidrolisam-se *in vivo* e inclui aquele que decompõem-se facilmente no corpo humano fornecer o composto de origem ou um sal destes. Grupos éster adequados incluem, por exemplo, aqueles derivados a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacologicamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanóico, alquenóico, cicloalcanóico e alcanodióico, em que cada porção alquila ou alquenila vantajosamente não tem mais do que 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de ésteres particulares incluem, porém não

são limitados a, formiatos, acetato, propionatos, butiratos, acrilatos e succinatos de etila.

[000186] O termo "pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis" quando aqui utilizado se refere àqueles pró-fármacos dos compostos da presente invenção que estão, dentro do escopo de julgamento médico perfeito, adequado para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, e similares, comensurável com uma relação de benefício/risco razoável, e eficaz para seu uso pretendido, bem como as formas híbridas, onde possível, dos compostos da invenção. O termo "pró-fármaco" se refere a compostos que são facilmente transformados *in vivo* para produzir o composto de origem da fórmula acima, por exemplo por hidrólise no sangue. Uma discussão completa é fornecida em Higuchi, T., e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *A.C.S. Symposium Series 14*, e em "Bioreversible Carriers in Drug Design," em Edward B. Roche (ed.), *American Pharmaceutical Association*, Pergamon Press, 1987 ambos dos quais estão incorporados aqui por referência.

[000187] "Tratando" dentro do contexto da presente invenção, significa um alívio de sintomas associados a um distúrbio ou à doença, ou parada de outra progressão ou piora desses sintomas, ou prevenção ou profilaxia da doença ou do distúrbio. Por exemplo, dentro do contexto de tratar pacientes em necessidade de um inibidor de PI3K, tratamento bem-sucedido pode incluir uma redução na proliferação de vasos capilares alimentando um tumor ou tecido doente, um alívio de sintomas relacionados a um crescimento cancerígeno ou tumor, proliferação de vasos capilares, ou tecido doente, uma parada na proliferação capilar, ou uma parada no progresso de uma doença tal como câncer ou no crescimento de células cancerígenas. Tratamento pode da mesma forma incluir administrar as formulações farmacêuticas da presente

invenção em combinação com outras terapias. Por exemplo, os compostos e as formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser administrados antes, durante, ou depois do procedimento cirúrgico e /ou terapia de radiação. Os compostos da invenção podem da mesma forma ser administrados em combinação com outros fármacos anticâncer incluindo aqueles utilizados em terapia de gene e anti-sentido.

[000188] Quando aqui utilizado, "limitar", "tratar" e "tratamento" são termos intercambiáveis como são "limitantes" e "tratando" e, quando aqui utilizado, incluem tratamento preventivo (por exemplo, profilático) e paliativo ou a ação de fornecer tratamento preventivo ou paliativo.

[000189] O termo "distúrbio mediado por PI3K" se refere a um distúrbio que pode ser benéficamente tratado pela inibição de PI3K.

[000190] O termo "doenças proliferativas celulares" se referem a doenças incluindo, por exemplo, câncer, tumor, hiperplasia, restenose, hipertrofia cardíaca, distúrbio imune e inflamação.

[000191] O termo "câncer" se refere a doenças de câncer que podem ser benéficamente tratadas pela inibição de PI3K, incluindo, por exemplo, pulmão e brônquio; próstata; mama; pâncreas; cólon e reto; tireóide; fígado e duto biliar intraepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; rim e pélvis renal; bexiga urinária; corpo uterino; cérvix uterina; ovário; mieloma múltiplo; esôfago; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crônica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cerebral; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma de não-Hodgkin; melanoma; e adenoma de cólon viloso.

[000192] Os inibidores de PI3K desta invenção, como descritos aqui, podem ser administrados na forma de sais de adição de ácido. Os sais são convenientemente formados reagindo-se um composto, se básico, com um ácido adequado, tal como foi descrito acima. Os sais são

rapidamente formados em rendimentos altos em temperaturas moderadas, e freqüentemente são preparados somente isolando-se o composto de uma lavagem ácida adequada como a etapa final da síntese. O ácido de formação de sal é dissolvido em um solvente orgânico apropriado, ou solvente orgânico aquoso, tal como um álcool, cetona ou éster. Por outro lado, se um composto desta invenção é desejado na forma de base livre, é isolado de uma etapa de lavagem final básica, de acordo com a prática habitual. Uma técnica preferida para preparar cloridratos é dissolver a base livre em um solvente adequado e secar a solução completamente, como em peneiras moleculares, antes de borbulhar gás de cloreto de hidrogênio através disso. Da mesma forma será reconhecido que é possível administrar formas amorfas dos inibidores de PI3K.

[000193] A invenção da mesma forma fornece inibidores de PI3K isotopicamente rotulados, que são estruturalmente idênticos àqueles descritos acima, porém para o fato que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fosforoso, enxofre, flúor e cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Compostos da presente invenção, pró-fármacos destes, e sais farmacologicamente 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 escopo desta invenção. Certos compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, por exemplo, aqueles em que isótopos radioativos tais como ^3H e ^{14}C estão incorporados, são úteis em ensaio de distribuição de tecido de substrato e/ou fármaco e/ou. Tritiado, isto é,

isótopos de ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos para sua facilidade de preparação e capacidade de detecção. Além disso, substituição com isótopos mais pesados tal como deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente rotulados desta invenção e pró-fármacos destes podem geralmente ser preparados realizando-se procedimentos conhecidos ou de referência e substituindo-se um reagente isotopicamente rotulado facilmente disponível para um reagente não isotopicamente rotulado.

[000194] Os compostos da invenção são úteis *in vitro* ou *in vivo* inibindo-se o crescimento de células de câncer. Os compostos podem ser utilizados sozinhos ou em composições juntamente com um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase descrito aqui formulado juntamente com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Quando aqui utilizado, o termo "veículo farmacêuticamente aceitável" significa um sólido não-tóxico, inerte, semi-sólido ou carga líquida, diluente, material de encapsulação ou formulação auxiliar de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto pulverizado; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão; óleo de açafrão; óleo de gergelim; azeite de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis; tais um

propileno glicol; ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico, e soluções de tampão de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não-tóxicos tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes, conservantes e antioxidantes podem da mesma forma estar presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador. Outros excipientes farmacologicamente aceitáveis são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey, 1991, incorporados aqui por referência.

[000195] Os compostos da presente invenção podem ser administrados aos seres humanos e outros animais oralmente, parenteralmente, sublingualmente, por aerossolização ou spray de inalação, retalmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, bucalmente, ou topicamente em formulações de unidade de dosagem contendo veículos farmacologicamente aceitáveis não-tóxicos convencionais, adjuvantes, e veículos como desejado. Administração tópica pode da mesma forma envolver o uso de administração transdérmica tais como emplastos transdérmicos ou dispositivos de ionoforese. O termo parenteral quando aqui utilizado inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, injeção intraesternal, ou técnicas de infusão.

[000196] Métodos de formulação são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edição (1995). Composições farmacêuticas para uso na presente invenção podem estar na forma de soluções líquidas não-pirogênicas estéreis ou

suspensões, cápsulas revestidas, supositórios, pós liofilizados, emplastros transdérmicos ou outras formas conhecidas na técnica.

[000197] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando agentes umectantes ou de dispersão adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode da mesma forma ser uma solução injetável estéril, suspensão ou emulsão em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-propanodiol ou 1,3-butanodiol. Entre os solventes e veículos aceitáveis que podem ser empregados são água, solução de Ringer, U. S. P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis, fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos como ácido oléico encontra uso na preparação de injetáveis. As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriano, ou incorporando-se agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersadas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

[000198] A fim de prolongar o efeito de um fármaco, é freqüentemente desejável reduzir a absorção do fármaco de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade de água pobre. A taxa de absorção do fármaco em seguida depende de sua taxa de dissolução que, sucessivamente, pode depender do tamanho de cristal e forma cristalina. Alternativamente, absorção atrasada de uma forma de fármaco parenteralmente administrado pode ser realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o fármaco em um veículo de óleo.

Formas de depósito injetáveis são feitas formando-se matrizes microencapsuladas do fármaco em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de fármaco para polímero e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito podem da mesma forma ser preparadas capturando-se o fármaco em lipossomas ou microemulsões, que são compatíveis com tecidos corporais.

[000199] Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com excipientes não irritantes adequados ou veículos tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, porém líquidos em temperatura corporal e portanto derretem na cavidade retal ou vaginal e liberam o composto ativo.

[000200] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável, inerte tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarose, e acácia, c) umectantes tais como glicerol, d) agentes dispersantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes retardantes de solução tal como como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternários, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool acetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulim

e argila de bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas destes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode da mesma forma compreender agentes de tamponamento.

[000201] Composições sólidas de um tipo similar podem da mesma forma ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e duras utilizando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de peso molecular alto e similares.

[000202] As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de fórmulação farmacêutica. Eles podem opcionalmente conter agentes opacificadores e podem da mesma forma ser de uma composição que eles liberem o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira atrasada. Exemplos de composições incrustadas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[000203] Os compostos ativos podem da mesma forma estar na forma microencapsulada com um ou mais excipientes como notado acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tal como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos conhecidos na técnica de fórmulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser administrado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem da mesma forma compreender, como é prática normal, substâncias adicionais

diferentes de diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de comprimido e outras ajudas de comprimido tal como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem da mesma forma compreender agentes de tamponamento. Eles podem opcionalmente conter agentes opacificadores e podem da mesma forma ser de uma composição em que eles liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira atrasada. Exemplos de composições incrustadas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[000204] Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões farmacologicamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além disso, os compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente utilizados na técnica tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificadores tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, EtOAc, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, azeite de oliva, rícino, e gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de sorbitana de ácido graxo, e misturas destes. Em comparação com diluentes inertes, as composições orais podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizante, e perfumantes.

[000205] Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção inclui unguentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastos. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo

farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes necessários ou tampões como pode ser requerido. Formulações oftálmicas, gotas otológicas, e similares são da mesma forma contempladas como estando dentro do escopo desta invenção.

[000206] Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, excipientes tais como animal e gorduras vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

[000207] Composições da invenção podem da mesma forma ser fórmuladas para liberação como um aerossol líquido ou pó seco inalável. Formulações de aerossol líquidas podem ser predominantemente nebulizadas em tamanhos de partícula que podem ser liberados aos bronquíolos terminais e respiratórios.

[000208] Formulações aerossolizadas da invenção podem ser liberadas utilizando um dispositivo de formação de aerossol, tal como um jato, placa porosa de vibração ou nebulizador ultra-sônico, preferivelmente selecionado para permitir a formação de partículas de aerossol tendo com um diâmetro médio de meio de massa predominantemente entre 1 a 5 μm . Além disso, a fórmulação preferivelmente tem resistência iônica de osmolaridade equilibrada e concentração de cloreto, e o volume aerossolizável menor capaz de liberar dose eficaz dos compostos da invenção ao sítio da infecção. Adicionalmente, a fórmulação aerossolizada preferivelmente não prejudica negativamente a funcionalidade das vias aéreas e não causa efeitos colaterais indesejáveis.

[000209] Dispositivos de aerossolização adequados para administração de fórmulações de aerossol da invenção incluem, por exemplo, jato, placa porosa de vibração, nebulizadores ultra-sônicos e inaladores de pós secos energizados, que são capazes de nebulizar a

fórmulação da invenção em tamanho de partícula de aerossol predominantemente na faixa de tamanho de 1-5 μm . Predominantemente neste pedido significa que pelo menos 70%, porém, preferivelmente mais do que 90% de todas as partículas de aerossol geradas estão dentro da faixa de 1-5 μm . Um nebulizador à jato trabalha por pressão a ar para romper uma solução líquida em gotículas de aerossol. Nebulizadores de placas porosas de vibração trabalham utilizando-se um vácuo sônico produzido por uma placa porosa de vibração rápida para expelir uma gota de solvente através de uma placa porosa. Um nebulizador ultra-sônico trabalha por um cristal piezoelétrico que cisalha um líquido em gotas de aerossol pequenas. Uma variedade de dispositivos adequados está disponível, incluindo, por exemplo, nebulizadores de placa porosa de vibração AERONEB e AERODOSE (AeroGen, Inc., Sunnivale, Califórnia), nebulizadores de SIDESTREAM (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), nebulizadores à jato PARI LC e PARI LC STAR (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia), e AEROSONIC (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) e nebulizadores ultra-sônicos ULTRAAIRE (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

[000210] Compostos da invenção podem da mesma forma ser formulados para uso como pós tópicos e sprays que podem conter, 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. Sprays podem adicionalmente conter propulsores habituais tais como clorofluoroidrocarbonetos.

[000211] Emplastos transdérmicos têm a vantagem adicionada de fornecer liberação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo-se ou dispensando-se o composto no próprio meio. Intensificadores de absorção podem da

mesma forma ser utilizados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada fornecendo-se uma membrana de controle de taxa ou dispersando-se o composto em uma matriz de polímero ou gel. Os compostos da presente invenção podem da mesma forma ser administrados na forma de lipossomas. Como é conhecido na técnica, lipossomas são geralmente derivados a partir de fosfolipídeos ou outras substâncias de lipídeo. Lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multilamelares que são dispersos em um meio aquoso. Qualquer lipídeo metabolizável e fisiologicamente aceitável não-tóxico capaz de formar lipossomas pode ser utilizado. As composições presentes em forma de lipossoma podem conter, além de um composto da presente invenção, estabilizadores, conservantes, excipientes, e similares. Os lipídeos preferidos são os fosfolipídeos e fosfatidil colinas (lecitinas), naturais e sintéticos. Métodos para formar lipossomas são conhecidos na técnica. Veja, por exemplo, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 e seguintes.

[000212] Quantidades eficazes dos compostos da invenção geralmente incluem qualquer quantidade suficiente para detectavelmente inibir atividade de PI3K por quaisquer dos ensaios descritos aqui, por outros ensaios de atividade de PI3K conhecidos daqueles tendo experiência ordinária na técnica, ou detectando-se uma inibição ou alívio de sintomas de câncer. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com os materiais de veículo para produzir uma única forma de dosagem variará, dependendo do hospedeiro tratado e o modo particular de administração. Deve ser entendido, entretanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a rotina de

administração, a taxa de excreção, combinação de fármaco, e a severidade da doença particular que passa por terapia. A quantidade terapeuticamente eficaz para uma determinada situação pode ser facilmente determinada por experimentação de rotina e está dentro da experiência e julgamento do clínico ordinário.

[000213] De acordo com os métodos de tratamento da presente invenção, crescimento de tumor é reduzido ou prevenido em um paciente tal como um ser humano ou mamífero inferior administrando-se ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, em tais quantidades e durante tal tempo como é necessário obter o resultado desejado. Por uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da invenção é significada uma quantidade suficiente do composto para tratar o crescimento de tumor, em uma relação benefício/risco razoável aplicável em qualquer tratamento médico. Será entendido, entretanto que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo médico assistente dentro do escopo de julgamento médico perfeito. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio a ser tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo e a dieta do paciente; o tempo de administração, a rotina de administração, e a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; os fármacos utilizados em combinação ou coincidente com o composto específico empregado; e os fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[000214] Para propósitos da presente invenção, uma dose terapeuticamente eficaz que geralmente será uma dose diária total administrada a um hospedeiro em doses únicas ou divididas pode ser

em quantidades, por exemplo, dentre 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal diariamente e mais preferido de 1, 0 a 30 mg/kg de peso corporal diariamente. Composições de unidade de dosagem podem conter tais quantidades de submúltiplos destes para preparar a dose diária. Em geral, regimes de tratamento de acordo com a presente invenção compreendem administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de cerca de 10 mg a cerca de 2000 mg do(s) composto(s) desta invenção por dia em doses únicas ou múltiplas.

[000215] Em outro aspecto da invenção, kits que incluem um ou mais compostos da invenção são fornecidos. Kits representativos incluem um composto inibidor de PI3K da invenção (por exemplo, um composto das fórmulas (I)-(III)) e um suplemento de pacote ou outra rotulagem incluindo direções para tratar uma doença proliferativa celular administrando-se uma quantidade inibitória de PI3K do composto.

[000216] O termo "kit" quando aqui utilizado compreende um recipiente para conter as composições farmacêuticas e pode da mesma forma incluir recipientes divididos tais como um frasco dividido ou um pacote de folha dividido. O recipiente pode ser em qualquer modelo convencional ou forma como conhecida na técnica que é feito de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo, uma caixa de papel ou papelão, um frasco de vidro ou plástico ou jarro, uma bolsa resselável (por exemplo, para sustentar um "refil" de comprimidos para colocação em um recipiente diferente), ou um pacote de bolha com doses individuais para prensagem fora do pacote de acordo com um horário terapêutico. O recipiente empregado pode depender da forma de dosagem exata envolvida, por exemplo, uma caixa de papelão convencional geralmente não seria utilizada para sustentar uma suspensão líquida. É possível que mais do que um recipiente possa ser utilizado junto em um único pacote para comercializar uma única forma de dosagem. Por exemplo, comprimidos podem estar contidos em um

frasco que está sucessivamente contido dentro de uma caixa.

[000217] Um exemplo de um tal kit é um assim chamado pacote de bolha. Pacotes de bolha são bem conhecidos na indústria de empacotamento e estão sendo amplamente utilizados para o empacotamento de formas de dosagem unitária farmacêutica (comprimidos, cápsulas, e similares). Pacotes de bolha geralmente consistem em uma folha de material relativamente duro revestida com uma folha de um material de plástico preferivelmente transparente. Durante o processo de empacotamento, intervalos são formados na folha de plástico. Os intervalos têm o tamanho e a forma de comprimidos individuais ou cápsulas a serem empacotados ou podem ter o tamanho e a forma para acomodar múltiplos comprimidos e/ou as cápsulas a ser empacotados. Em seguida, os comprimidos ou as cápsulas são colocados nos intervalos desta maneira e a folha de material relativamente dura é selada contra a folha de plástico na face da folha que é oposta a partir da direção em que os intervalos foram formados. Como um resultado, os comprimidos ou cápsulas são individualmente selados ou coletivamente selados, como desejado, nos intervalos entre a lâmina de plástico e a folha. Preferivelmente a resistência da folha é tal que os comprimidos ou cápsulas possam ser removidos do pacote de bolha manualmente aplicando-se pressão nos intervalos pelo qual uma abertura é formada na folha no lugar do intervalo. O comprimido ou cápsula pode, em seguida, ser removido por meio da referida abertura.

[000218] Talvez possa ser desejável fornecer uma ajuda de memória escrita, onde a ajuda de memória escrita é do tipo contendo informação e/ou instruções para o médico, farmacêutico ou outro provedor de cuidado médico, ou indivíduo, por exemplo, na forma de números próximos aos comprimidos ou cápsulas pelo qual os números correspondem aos dias do regime cujos comprimidos ou cápsulas desse modo especificado seriam ingeridos ou um cartão que contém o mesmo

tipo de informação. Outro exemplo de uma tal ajuda de memória é um calendário impresso no cartão, por exemplo, como segue "Primeira Semana, Segunda-Feira, Terça-Feira," "Segunda Semana, Segunda-Feira, Terça-Feira. "Outras variações de ajudas de memória ficarão facilmente evidentes. Uma "dose diária" pode ser um único comprimido ou cápsula ou vários comprimidos ou cápsulas devem ser tomados em um determinado dia. Quando o kit contém composições separadas, uma dose diária de uma ou mais composições do kit pode consistir em um comprimido ou cápsula enquanto uma dose diária de outra uma ou mais composições do kit pode consistir em vários comprimidos ou cápsulas.

[000219] Outra modalidade específica de um kit é um distribuidor designado para distribuir as doses diárias uma de cada vez na ordem de seu uso destinado. Preferivelmente, o distribuidor é equipado com uma ajuda de memória, a fim de também facilitar complacência com o regime. Um exemplo de uma tal ajuda de memória é um contador mecânico, que indica o número de doses diárias que foram dispensadas. Outro exemplo de uma tal ajuda de memória é uma memória de microchip carregada por bateria acoplada com uma leitora de cristal líquido, ou a um sinal de lembrança audível que, por exemplo, lê a data que a última dose diária foi tomada e/ou lembra quando a próxima dose deve ser tomada.

[000220] Os kits da presente invenção podem da mesma forma compreender, além de um inibidor de PI3K, um ou mais compostos farmacologicamente ativos adicionais. Preferivelmente, o composto adicional é outro inibidor de PI3K ou outro composto útil para tratar câncer, angiogênese, ou crescimento de tumor. Os compostos adicionais podem ser administrados na mesma forma de dosagem como o inibidor de PI3K ou em formas de dosagem diferentes. Igualmente, os compostos adicionais podem ser administrados ao mesmo tempo que o inibidor de PI3K ou em tempos diferentes.

[000221] A presente invenção será entendida mais facilmente por referência aos seguintes exemplos, que são fornecidos por meio de ilustração e não são pretendidos ser limitantes da presente invenção.

EXEMPLOS

[000222] Referindo-se aos exemplos que seguem, compostos da presente invenção foram sintetizados utilizando-se os métodos descritos aqui, ou outros métodos, que são conhecidos na técnica.

[000223] Os compostos e/ou intermediários foram caracterizados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) utilizando um sistema de cromatografia Waters Millenium com um Módulo de Separação 2695 (Milford, MA). As colunas analíticas foram Alltima C-18 de fase reversa, 4,6 x 50 mm, fluxo 2,5 mL/min, de Alltech (Deerfield, IL). Uma eluição de gradiente foi utilizada, tipicamente partindo com 5% de acetonitrila/95% de água e progredindo para 100% de acetonitrila durante um período de 40 minutos. Todos os solventes continham 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA). Compostos foram detectados por absorção de luz ultravioleta (UV) em 220 ou 254 nm. Solventes de HPLC foram de Burdick e Jackson (Muskegan, MI), ou Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). Em alguns exemplos, pureza foi avaliada por cromatografia de camada fina (TLC) utilizando vidro ou plástico apoiados em placas de sílica-gel, como, por exemplo, folhas flexíveis de Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Os resultados de TLC foram facilmente detectados sob luz ultravioleta, ou empregando-se vapor de iodo bem conhecido e outras várias técnicas de manchar.

[000224] Análise espectrométrica de massa foi realizada em um de dois instrumentos de LCMS: um Waters Systems (Alliance HT HPLC e um espectrômetro de massa Micromass ZQ; Coluna: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; sistema de solvente: 5-95% (ou 35-95%, ou 65-95% ou 95-95%) acetonitrila em água com 0,05% de TFA; taxa de fluxo 0,8 mL/min; faixa de peso molecular 200-1500; Voltagem do cone 20 V;

temperatura da coluna 40°C) ou um Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC; Coluna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de solvente: 1-95% de acetonitrila em água com 0,05% de TFA; taxa de fluxo 0,8 mL/min; faixa de peso molecular 150-850; cone Voltagem 50 V; temperatura da coluna 30°C). Todas as massas foram relatadas como àquelas dos íons de origem protonados.

[000225] Análise de GCMS é realizada em um instrumento de Hewlett Packard (cromatografia de gás Série HP6890 com um Detector Seletivo de Massa 5973; volume de injetor: 1 µL; temperatura da coluna inicial: 50°C; temperatura da coluna final: 250°C; tempo de declive: 20 minutos; taxa de fluxo de gás: 1 mL/min; coluna: 5% de fenil metil siloxano, Modelo No. HP 190915-443, dimensões: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

[000226] Análise de ressonância magnética nuclear (RMN) foi realizada em alguns dos compostos com uma RMN Varian 300 MHz (Palo Alto, CA). A referência espectral foi TMS ou a troca química conhecida do solvente. Algumas amostras de compostos foram conduzidas em temperaturas elevadas (por exemplo, 75°C) para promover a solubilidade de amostra aumentada.

[000227] A pureza de alguns dos compostos da invenção é avaliada por análise elementar (Desert Analytics, Tucson, AZ).

[000228] Pontos de fusão são determinados em um mecanismo Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

[000229] Separações preparativas foram realizadas utilizando um sistema de cromatografia instantânea 40 e KP Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), ou por cromatografia de coluna instantânea utilizando-se material de empacotamento de sílica-gel (malhas 230-400), ou por HPLC utilizando-se uma coluna de fase reversa Waters 2767 Sample Manager, C-18, 30X50 mm, fluxo 75 mL/ min. Solventes típicos empregados para o sistema de Biotage Instantânea 40 e cromatografia de coluna instantânea foram diclorometano, metanol,

acetato de etila, hexano, acetona, amônia aquosa (ou hidróxido de amônio), e trietilamina. Solventes típicos empregados para a HPLC de fase reversa foram concentrações variadas de acetonitrila e água com 0,1% de ácido trifluoroacético.

[000230] Deve ser entendido que os compostos orgânicos de acordo com a invenção podem exibir o fenômeno de tautomerismo. Como as estruturas químicas dentro desta especificação podem apenas representar uma das possíveis formas tautoméricas, deve ser entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica da estrutura representada.

[000231] Entende-se que a invenção não está limitada às modalidades mencionadas aqui para ilustração, porém abrange todas as tais formas desta visto que entram no escopo da descrição acima.

Abreviações

ACN	Acetonitrila
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila
DIEA	Diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etila
EtOH	Etanol
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
NBS	N-bromossuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
TA	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano

Métodos Gerais para Sintetizar Compostos Inibidores de PI3K

[000232] Métodos para preparar compostos da Fórmula I e/ou II são fornecidos. Os métodos incluem: reagir um 4-halo-2 morfolinopirimidina

com um grupo piridinila ou pirimidinila substituído contendo um substituinte de éster borônico reativo, na presença de um catalisador de paládio. Em uma modalidade, o grupo piridinila ou pirimidinila substituído contendo um substituinte de éster borônico reativo tem um grupo -NH₂ posicionado *para* ao éster borônico. Em outra modalidade, o grupo piridinila ou pirimidinila substituído contendo um substituinte de éster borônico reativo tem um grupo -NH₂ posicionado *para* ao éster borônico e outros substituinte de não-hidrogênio posicionado *orto* ao éster borônico. Em certas modalidades, o substituinte de não hidrogênio é -CF₃, -CN, -NH₂, halo, ou C₁₋₃ alquila substituída ou não-substituída.

[000233] Em outra modalidade, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é um grupo 4-halo-6-heterocíclico-2-morfolinopirimidina. Em outra modalidade, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é um grupo 4-halo-6-heterociclilóxi-2-morfolinopirimidina. Em outra modalidade, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é um grupo 4-halo-6-heteroarilamino-2-morfolinopirimidina. Em outra modalidade, o grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina é 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina.

[000234] Em outra modalidade, o éster piridinil borônico é 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. Em outra modalidade, o catalisador de paládio é adutor de Pd(dppf)Cl₂ diclorometano.

[000235] Em outra modalidade, o grupo 4-halo-6-heterocíclico-2-morfolinopirimidina é preparado reagindo-se um grupo heterocíclico com um grupo 4,6-dialo-2-morfolinopirimidina. Em outra modalidade, o grupo 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina é preparado reagindo-se 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina com morfolina. Em outra modalidade, o grupo 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina é preparado reagindo-se 2-morfolinopirimidina-4,6-diol com POCl₃. Em outra modalidade, o grupo 2-morfolinopirimidina-4,6-diol é preparado reagindo-se morfolina-4-carboxamida com malonato de dietila na presença de uma base, tal

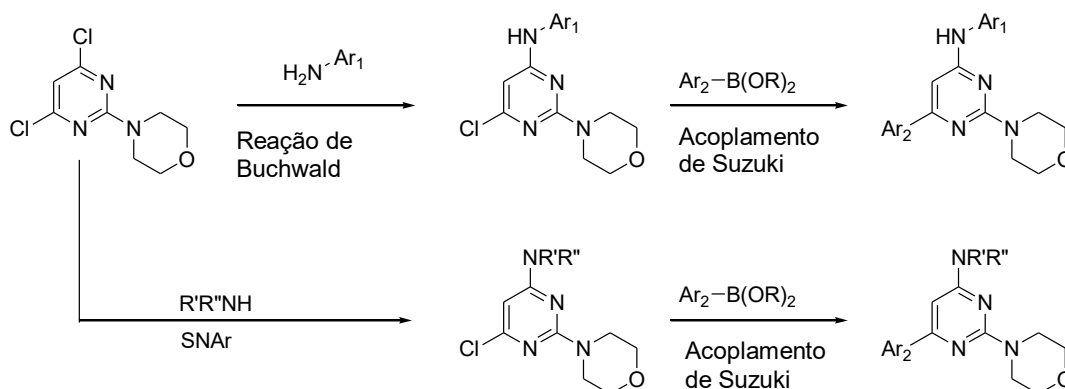
como etóxido de sódio.

[000236] Em outra modalidade, o grupo piridinila ou pirimidinila substituído contendo um substituinte de éster borônico reativo é preparado reagindo-se um grupo piridinila ou pirimidinila substituído contendo um substituinte de bromo com um éster diborônico, como 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. Em outra modalidade, o grupo piridinila ou pirimidinila substituído contendo um substituinte de bromo é preparado reagindo-se o grupo piridinila ou pirimidinila substituído com N-bromossuccinimida (NBS).

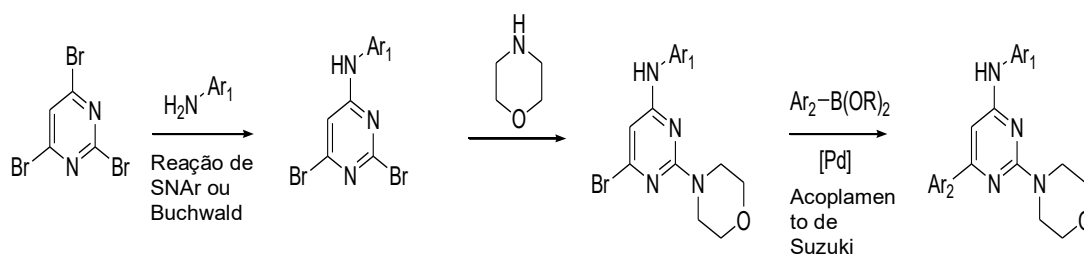
[000237] Outra modalidade da presente invenção fornece um método de preparar um 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina compreendendo reagir morfolina com 2,4,6-tricloropirimidina em um solvente adequado. Em uma modalidade mais particular, o solvente é um solvente polar aprótico. Mais particular ainda o solvente é THF. Em outra modalidade mais particular, a 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina é adicionada durante 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. Mais particular ainda, a solução é resfriada abaixo de 20°C, 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 permitida aquecer para maior do que 20°C, ou maior do que 25°C, ou maior do que 30°C. Em outra modalidade, depois que a morfolina e a 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina são combinadas, a solução é extingüida por 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 que morfolina e 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina são combinadas, a solução é extingüida por

adição de uma solução aquosa. Mais particularmente, depois de extinguir, a solução é purificada por cromatografia de coluna. Mais particular ainda, a coluna é sílica-gel. Em outra modalidade, a 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina é reagida com uma porção 2-aminopiridila ou 2-aminopirimidila para formar um composto da Fórmula III.

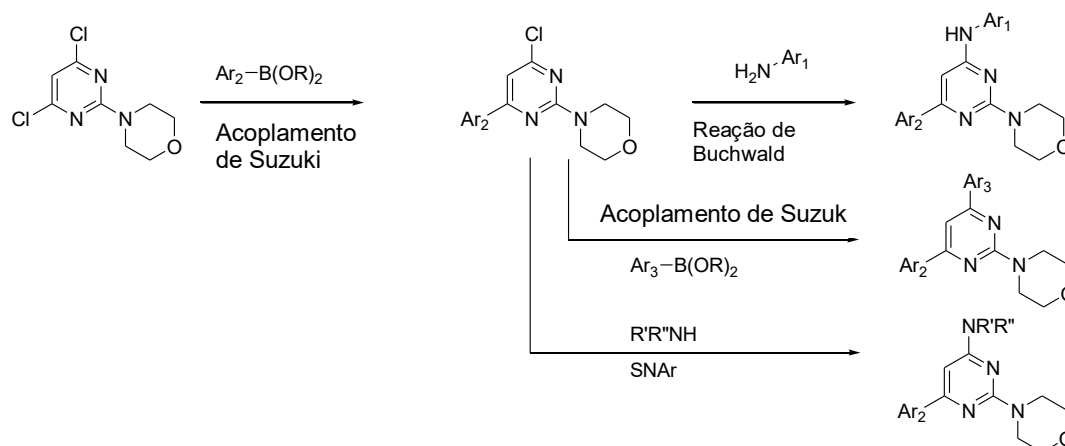
[000238] Compostos da invenção contendo um núcleo de pirimidina, tal como aqueles da Fórmula I, podem ser preparados utilizando-se vários métodos familiares a alguém versado na técnica. Em um método, aminas adequadamente funcionalizadas podem ser acopladas a 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina por reações de substituição aromáticas nucleofílicas ou por uma reação de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig (Hartwig e outros, *Tetrahedron Letters* 36, (1995) 3609), em que Ar representa porções de arila ou heteroarila. Subseqüentemente, acoplamento de Suzuki (Suzuki e outros, *Chem-Commun.* (1979) 866) para formar o produto final pode ser efetuado sob condições conhecidas tal como por tratamento com ésteres borônicos funcionalizados como nos seguintes esquemas:



[000239] A partir 2,4,6-tribromopirimidina: reação de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (ou Buchwald) de arilaminas funcionalizadas com 2,4,6-tribromopirimidina produziu produtos preferencialmente 4-substituídos. Substituição de morfolina na posição 2 seguido com reação de Suzuki proporciona os análogos de pirimidina finais:



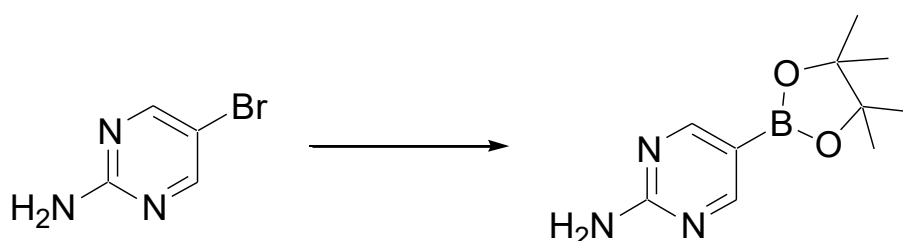
[000240] Alternativamente, acoplamentos de Suzuki múltiplos podem ser utilizados para proporcionar grupos arila ou heteroarila anexos diretamente ao núcleo de pirimidina nas posições 4 e 6; ou um acoplamento de Suzuki inicial pode ser realizado seguido por uma reação de substituição aromática nucleofílica ou uma reação de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig, como mostrado no seguinte esquema:



[000241] Mais particular síntese de compostos da presente invenção, particularmente das Formulas I, II, e III, são fornecidos nos seguintes Métodos e Exemplos:

Método 1

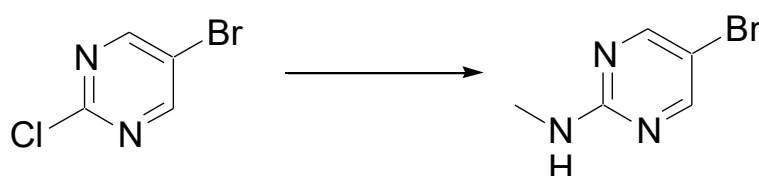
Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-ilamina



[000242] A um frasco de 500 mL seco foi adicionado 2-amino-5-bromopirimidina (10 g, 57,5 mmols), acetato de potássio (16,9 g, 172 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-1,3,2-dioxaborolano (16,1 g, 63,0 mmols) e dioxano (300 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos, em que dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II) adutor de diclorometano ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (2,34 g, 2,87 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 4 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, EtOAc (500 mL) foi adicionado e a pasta fluida resultante foi sonicada e filtrada. EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O (2x300 mL), $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$ (300 mL), secados em Na_2SO_4 , e filtrados através de uma almofada de 5 cm de sílica-gel. EtOAc adicional foi utilizado para estimular o produto. Depois que o solvente foi concentrado, o bruto foi tratado com uma mistura de 1 : 3 diclorometano e hexano (40 mL), filtrado e lavado com hexano produzindo um sólido amarelo-claro (8,5 g, 75%). LCMS (m/z): 140 (MH^+ de ácido borônico, derivando da hidrólise de produto em LC). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,58 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

Método 2

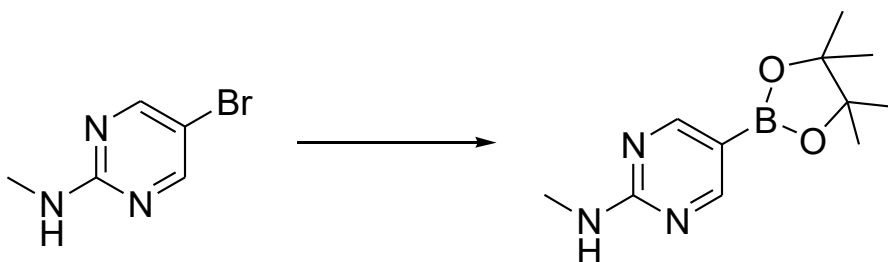
Síntese de 2-Aminometil-5-bromopirimidina



[000243] Metilamina (metanola 2,0 M, 40 mL, 80 mmols) foi adicionada a 5-bromo-2-cloropirimidina (5,6 g, 29,0 mmols) em um vaso de reação selável. Depois de permitir passar durante alguns minutos, o vaso foi selado, colocado atrás de uma blindagem de segurança e aquecido em um banho de óleo a 115°C durante 48 horas. Ao resfriar

os voláteis foram removidos em vácuo. O material foi dissolvido em CH_2Cl_2 (200 mL) e lavado com NaOH a 1M (40 mL). A camada aquosa foi extraída também com CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 , filtrados e concentrados produzindo um sólido esbranquiçado (5,1 g, 93%). LCMS (m/z): 188,0/190,0 (MH^+).

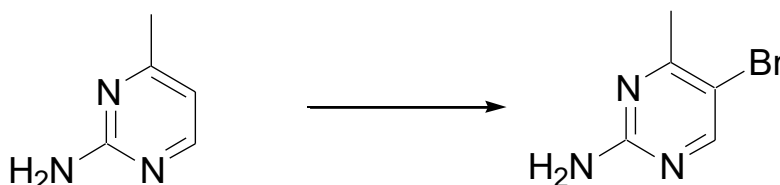
Síntese de metil[5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-il]amina



[000244] A um frasco de 500 mL seco foi adicionado 2-metilamino-5-bromopirimidina (9,5 g, 50,5 mmols), acetato de potássio (15,1 g, 154,4 mmols), 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 mmols) e dioxano (280 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual adutor de diclorometano de cloreto de 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (2,05 g, 2,51 mmols) foi adicionado. A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 4 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, EtOAc (500 mL) foi adicionado e a pasta fluida resultante foi sonicada e filtrada. EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os orgânicos combinados foram lavados com H_2O (2 x 300 mL), $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, (300 mL), secados em Na_2SO_4 , filtrados e os solventes foram removidos em vácuo. Purificação por cromatografia de SiO_2 (50% de EtOAc/hexanos) produziu um sólido esbranquiçado (7,66 g, 64%). LCMS (m/z): 154 (MH^+ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,58 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,02 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

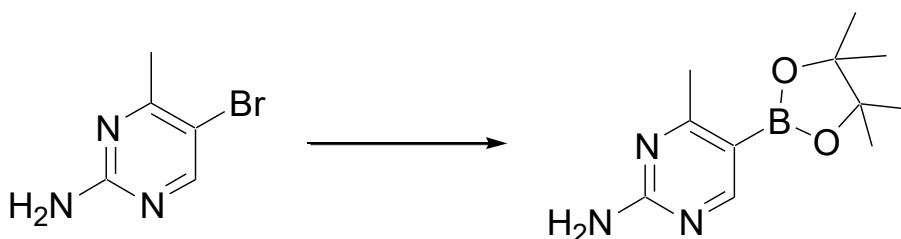
Método 3

Síntese de 5-bromo-4-metilpirimidina-2-ilamina



[000245] Em uma solução de 4-metilpirimidina-2-ilamina (10,9 g, 100 mmols) em clorofórmio (400 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (17,8 g, 100 mmols). A solução foi agitada no escuro durante 15 horas, tempo no qual foi adicionado a CH_2Cl_2 (1400 mL), lavada com NaOH a 1N (3 x 200 mL) e $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$ (100 mL), secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, produzindo 5-bromo-4-metilpirimidina-2-ilamina (18,8 g, 99%). LCMS (m/z): 188,0/190,0 (MH^+). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H), 5,02 (bs, 2H), 2,44 (s, 3H).

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

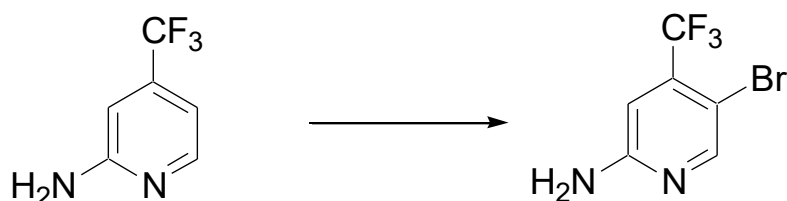


[000246] Em um frasco de 1 L seco foi adicionado 5-bromo-4-metilpirimidina-2-ilamina (18,8 g, 100 mmols), acetato de potássio (29,45 g, 300 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (26,7 g, 105 mmols) e dioxano (500 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual aduto de diclorometano de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (4,07 g, 5 mmols) foi adicionado. A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 18 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, EtOAc (500 mL) foi adicionado e a pasta fluida resultante foi sonicada e filtrada.

EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (2 x 300 mL), NaCl_(sat.) (300 mL), secados em Na₂SO₄, concentrados e purificados por cromatografia de SiO₂ (eluente de EtOAc) produzindo 18,1 g de um sólido esbranquiçado. Por ¹H RMN o material foi uma mistura de 5 : 1 de éster de boronato e 4-metilpirimidina-2-ilamina como um subproduto. O material foi utilizado no estado como é em reações de Suzuki subseqüentes. LCMS (*m/z*): 154 (MH⁺ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 5,14 (bs, 2H), 2,56 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

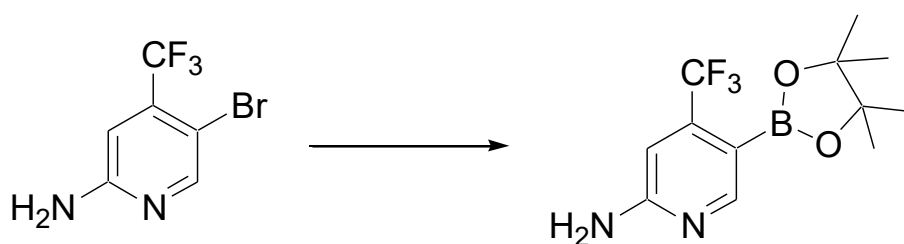
Método 4

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



[000247] Em uma solução de 2-amino-4-trifluorometilpiridina (10,0 g, 62,1 mmols) em clorofórmio (200 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (12,0 g, 67,4 mmols). A solução foi agitada no escuro durante 2 horas, tempo no qual foi adicionado a CH₂Cl₂ (200 mL) e NaOH a 1H (200 mL). Ao misturar, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaCl_(sat.) (100 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (0-5% de EtOAc / CH₂Cl₂) produzindo 12,0 g (80%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina LCMS (*m/z*): 241/243 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,28(s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,78 (bs, 2H).

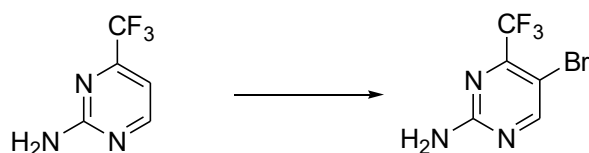
Síntese de 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina



[000248] Em um frasco de 500 mL seco foi adicionado 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina (11,8 g, 49,0 mmols), acetato de potássio (14,4 g, 146,9 mmols), 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 mmols) e dioxano (300 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual aduto de diclorometano de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (2,0 g, 2,45 mmols) foi adicionado. A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 8 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, o dioxano foi removido em vácuo. EtOAc (500 mL) foi adicionado, e a pasta fluida resultante foi sonicada e filtrada. EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi parcialmente purificado por cromatografia de SiO₂ (30-40% EtOAc/Hexanos). Sob remoção de solvente, hexanos (75 mL) foi adicionado; depois da sonicação, o sólido resultante foi filtrado e secado em um alto vácuo durante 3 dias produzindo 2,4 g de um sólido esbranquiçado. Por ¹H RMN o material foi uma mistura de 5 : 1 de éster de boronato e subproduto de 2-amino-4-trifluorometil piridina. O material foi utilizado como é em reações de Suzuki subseqüentes. LCMS (*m/z*): 207 (MH⁺ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,34 (s, 12H).

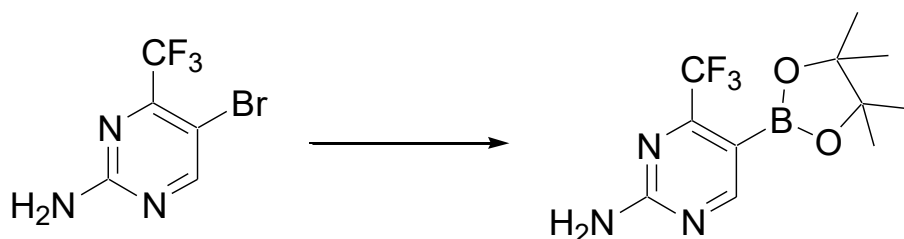
Método 5

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



[000249] A uma solução de 2-amino-4-trifluorometilpirimidina (8,0 g, 49,1 mmols) em clorofórmio (300 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (8,9 g, 50 mmols). A solução foi agitada no escuro durante 16 horas, tempo no qual N-bromossuccinimida adicional (4,0 g, 22,5 mmols) foi adicionado. Depois de agitar durante um adicional de 4 horas a solução foi adicionada a CH₂Cl₂ (200 mL) e NaOH a 1H (200 mL). Ao misturar, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaCl_(sat.) (100 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas, produzindo 10,9 g (82%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina. LCMS (*m/z*): 242/244 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 5,38 (bs, 2H).

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

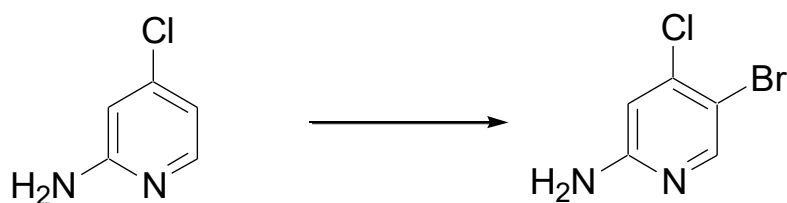


[000250] Em um frasco de 500 mL seco foi adicionado 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina (10,1 g, 41,7 mmols), acetato de potássio (12,3 g, 125,2 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,6 g, 45,9 mmols) e dioxano (150 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paládio(II) (1,7 g, 2,1 mmols) foi adicionado. A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 6 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, o dioxano foi removido em vácuo. EtOAc (500 mL) foi adicionado e a pasta fluida resultante foi sonicada e

filtrada. EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (30-40% de EtOAc/hexanos) produzindo 4,40 g de um sólido esbranquiçado. Por ¹H RMN, o material foi uma mistura de 1 : 1 de éster de boronato e subproduto de 2-amino-4-trifluorometilpirimidina. O material foi utilizado como é em reações de Suzuki subseqüentes. LCMS (*m/z*): 208 (MH⁺ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 5,50 (bs, 2H), 1,34 (s, 12H).

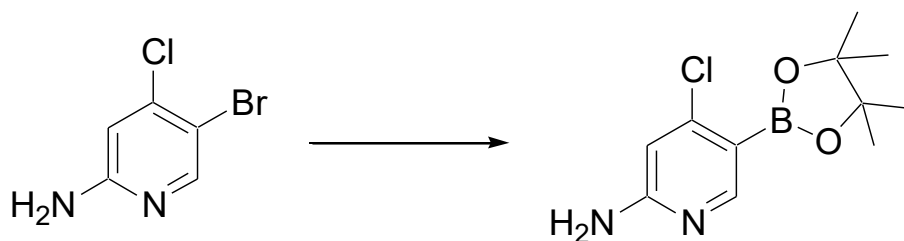
Método 6

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



[000251] Em uma solução de 4-cloro-2-piridilamina (6,0 g, 46,7 mmols) em clorofórmio (180 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (8,3 g, 46,7 mmols). A solução foi agitada no escuro durante 2 horas, tempo no qual foi adicionada a CH₂Cl₂ (800 mL) e NaOH a 1H (100 mL). Ao misturar, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaCl_(sat.) (100 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (25-35% de EtOAc/hexanos) produzindo 3,63 g (38%) de 5-bromo-4-cloro-2-piridilamina. LCMS (*m/z*): 206,9/208,9 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,18 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H).

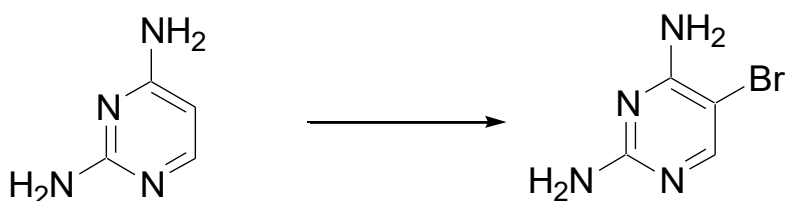
Síntese de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-2-piridilamina



[000252] Em um frasco de 500 mL seco foi adicionada 5-bromo-4-cloro 2-piridilamina (7,3 g, 35,8 mmols), acetato de potássio (10,3 g, 105 mmols), 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 mmols) e dioxano (150 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual aduto de diclorometano de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (0,85 g, 1,04 mmol) foi adicionado. A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 6 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente o dioxano foi removido em vácuo. EtOAc (500 mL) foi em seguida adicionado e a pasta fluida resultante foi sonicada e filtrada. EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (EtOAc como eluente). Sob remoção do solvente, 3:1 hexanos/CH₂Cl₂ foi adicionado (100 mL). Depois da sonicação, o sólido resultante foi filtrado e concentrado em vácuo produzindo 2,8 g de um sólido branco. Por ¹H RMN o material foi uma mistura de 10:1 de éster de boronato e subproduto de 2-amino-4-cloropiridina. O material foi utilizado como é em reações de Suzuki subseqüentes. LCMS (*m/z*): 173 (MH⁺ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,36 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,70 (bs, 2H), 1,38 (s, 12H).

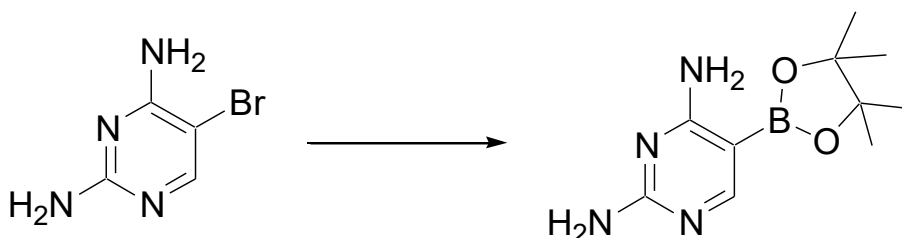
Método 7

Síntese de 5-bromopirimidina-2,4-diamina



[000253] Em uma solução de 2,4-diaminopirimidina (1,0 g, 9,1 mmols) em clorofórmio (30 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (1,62 g, 9,08 mmols). A solução foi agitada no escuro durante 12 horas, tempo no qual foi adicionada a CH_2Cl_2 (150 mL) e NaOH a 1H (50 mL). O sólido que formou-se foi filtrado, enxaguado com água e concentrado em vácuo, produzindo 1,4 g (74%) de 5-bromopirimidina-2,4-diamina. LCMS (m/z): 189/191 (MH^+). ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7,78 (s, 1H), 6,58 (bs, 2H), 6,08 (bs, 2H).

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



[000254] Em um frasco de 1 L seco foi adicionada 5-bromopirimidina-2,4-diamina (30,0 g, 158,7 mmols), acetato de potássio (45,8 g, 466,7 mmols), 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 mmols) e dioxano (500 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos, tempo no qual cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paládio(II) (2,5 g, 3,11 mmols) foi adicionado. A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 16 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, o material inorgânico sólido foi filtrado, enxaguado com EtOAc (1 L). O filtrado orgânico foi concentrado em vácuo e ao sólido resultante foi adicionado diclorometano (1 L). Depois da sonicação, o sólido foi filtrado. O sólido foi a 2,4 diaminopirimidina desbrominada. O

filtrado contendo éster de boronato desejado foi concentrado em vácuo. A este resíduo foi adicionado dietil éter (100 mL). Depois da sonicação, a solução foi filtrada, enxaguada com dietil éter adicional (50 mL) e o sólido obtido foi secado sob alto vácuo para produzir os éster de 2,4-diaminopirimidil-5-boronato desejado (10,13 g, 27%). Por ^1H RMN o material foi uma mistura de 4:1 de éster de 2,4-diaminopirimidil-5-boronato e subproduto de 2,4-diaminopirimidina. O material foi utilizado como é em reações de Suzuki subseqüentes. LCMS (m/z): 155 (MH^+ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ^1H RMN ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,16 (s, 1H), 1,34 (s, 12H).

Método 8

Síntese de 4-metoxipirimidina-2-ilamina

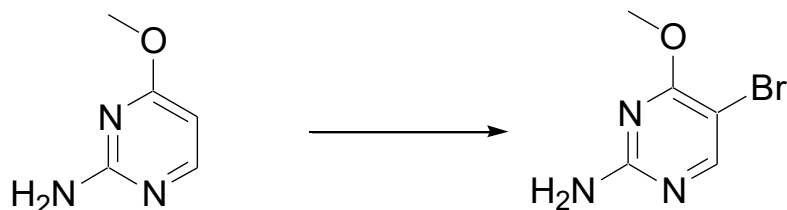


[000255] Em uma solução de 4,6-dicloro-2-amino pirimidina (5,0 g, 30,5 mmols) em metanol (100 mL) foi adicionado 25% de metóxido de sódio (6,59 g, 30,5 mmols). A solução foi refluxada durante 20 horas, tempo no qual o metanol foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (350 mL), lavado com H_2O (100 mL) e com $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$ (100 mL), secado em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado produzindo 4,4 g (90%) de 4-cloro-6-metoxipirimidina-2-ilamina.

[000256] Em uma solução de 4-cloro-6-metoxipirimidina-2-ilamina (4,4 g, 27,7 mmols) em EtOAc (200 mL) e etanol (150 mL), foi adicionada diisopropiletilamina (9,6 mL, 55,3 mmols) e 10% de paládio em carbono (2,9 g, 2,77 mmols). A solução heterogênea foi agitada sob uma atmosfera de balão de H_2 durante 14 horas, tempo no qual a solução foi filtrada por uma almofada de Celite e os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 mL), lavado com

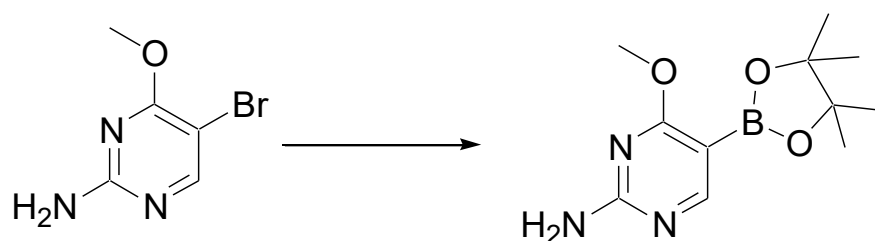
$\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{sat.})$ (100 mL) e com $\text{NaCl}(\text{sat.})$ (100 mL), secado em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado produzindo 3,1 g (90%) de 4-metoxipirimidina-2-ilamina. LCMS (m/z): 126 (MH^+). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,00 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,98 (bs, 2H), 3,84 (s, 3H).

Síntese de 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-ilamina



[000257] Em uma solução de 4-metoxipirimidina-2-ilamina (1,84 g, 14,7 mmols) em clorofórmio (600 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (2,62 g, 14,7 mmols). Depois de agitar no escuro durante 5 horas, a solução foi adicionada a CH_2Cl_2 (200 mL) e NaOH a 1H (100 mL). Sob mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com $\text{NaCl}(\text{sat.})$ (100 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas produzindo 2,88 g (96%) de 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-ilamina. LCMS (m/z): 204/206 (MH^+). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 4,93 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H).

Síntese de 4-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il)) pirimidina-2-ilamina

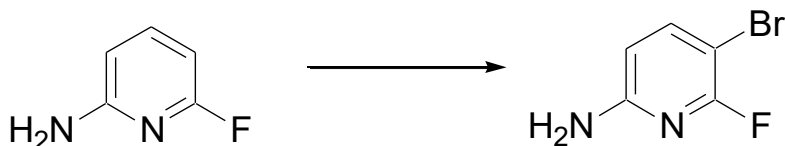


[000258] Em um frasco de 200 mL seco foi adicionada 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-ilamina (2,88 g, 14,1 mmols), acetato de potássio (4,16 g, 42,4 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,76 g, 14,8 mmols) e dioxano (75 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual aduto de diclorometano de cloreto de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (0,58 g, 0,71 mmol). A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 21 horas sob argônio. Depois de resfriar em temperatura ambiente, o dioxano foi removido em vácuo. EtOAc (500 mL) foi adicionado e a pasta fluida resultante foi sonicada e filtrada. EtOAc adicional (500 mL) foi utilizado para lavar o sólido. Os orgânicos combinados foram concentrados e o material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (EtOAc como eluente) produzindo 2,4 g de um sólido esbranquiçado. Por ¹H RMN, o material foi uma mistura de 1:1 de éster de boronato e 4-metoxipirimidina-2-ilamina. O material foi utilizado como é em reações de Suzuki subseqüentes. LCMS (*m/z*): 170 (MH⁺ de ácido borônico, derivando de hidrólise de produto *in situ* em LC). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 5,22 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

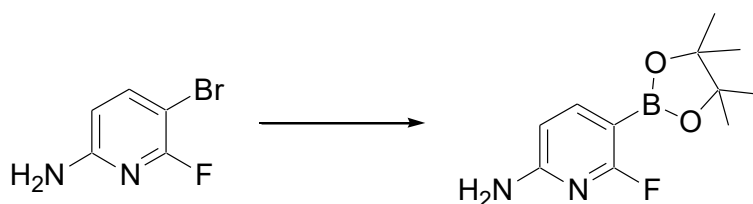
Método 9

Síntese de 5-bromo-6-flúor-2-piridilamina



[000259] Em uma solução de 6-flúor-2-piridilamina (1,0 g, 8,93 mmols) em clorofórmio (55 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (1,59 g, 8,93 mmols). A solução foi agitada no escuro durante 15 horas, tempo no qual foi adicionada a CH₂Cl₂ (200 mL) e NaOH a 1H (50 mL). Sob mistura, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaCl_(sat.) (50 mL), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (25% de EtOAc/hexanos) produzindo 5-bromo-6-flúor-2-piridilamina (386 mg, 22%). LCMS (*m/z*): 190,9/192,9 (MH⁺); ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,59 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (bs, 1H).

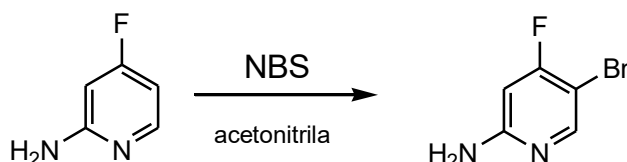
Síntese de 6-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-2-piridilamina



[000260] Em um frasco de 50 mL seco foi adicionado 5-bromo-6-flúor-2-piridilamina (370 mg, 1,93 mmol), acetato de potássio (569 mg, 5,8 mmols), 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 mmols) e dioxano (15 mL). Argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos tempo no qual aduto de diclorometano de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (79 mg, 0,09 mmol). A reação foi refluxada em um banho de óleo a 115°C durante 4 horas sob argônio. Depois da remoção dos voláteis em vácuo, EtOAc (150 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com H₂O (3x40 mL), NaCl_(sat.) (300 mL), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia de SiO₂ (30% de EtOAc/hexanos) produziu éster de boronato (161 mg, 35%). LCMS (*m/z*): 157 (MH⁺ de ácido borônico, derivando de produto hidrólise *in situ* em LC) ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 4,70 (bs, 1H), 1,32 (s, 12H).

Método 10

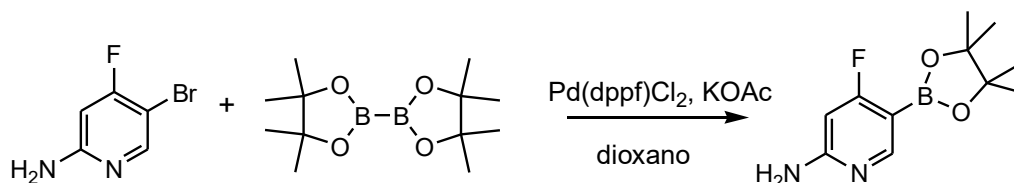
Síntese de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina



[000261] *N*-Bromossuccinimida (126 mg, 0,71 mmol) foi adicionado a uma solução de sal de TFA de 4-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 0,72 mmol) em acetonitrila (4 mL) em um frasco empacotado com folha de alumínio em uma tampa escurecida. A solução de reação foi agitada em temperatura ambiente no escuro durante 2 horas. Depois da evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado em uma coluna

de sílica-gel eluindo com EtOAc para produzir 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina como um sólido marfim sólido (92 mg, 67%). LC/MS (m/z): 190,9/192,9 (MH^+), Tr 1,02 minuto.

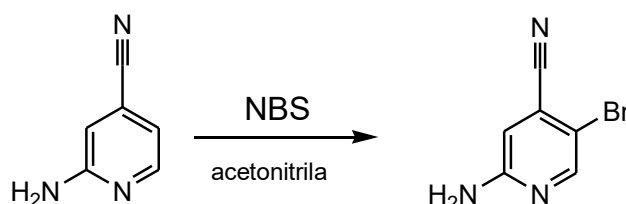
Síntese de 4-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina



[000262] Em um vaso de pressão 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-dioxaborolan-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)-diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) foi suspensa em dioxano (1,7 mL) sob argônio. O vaso de pressão foi selado e a mistura de reação foi agitada a 110°C durante 2 horas. Depois que a reação foi completa como julgado por LCMS, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e a 4-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina foi utilizada em reações subseqüentes sem outra purificação, assumindo um rendimento quantitativo (0,13 mmol). LC/MS (m/z): 157,0 (MH^+ do ácido borônico formado por hidrólise de produto em LC), Tr 0,34 minuto.

Método 11

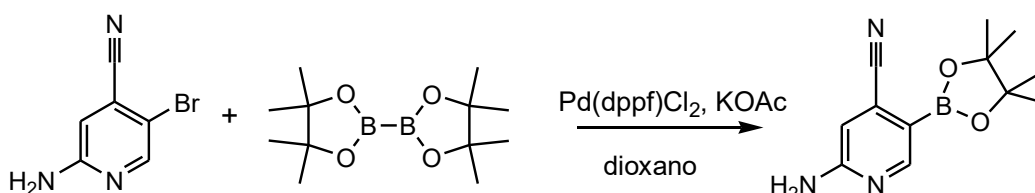
Síntese de 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrila



[000263] Em um frasco revestido com folha de alumínio em uma tampa escurecida, sal de TFA de 2-amino-isonicotinonitrila (125 mg, 0,54 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (3,5 mL). *N*-Bromossuccinimida

sólida (89,2 mg, 0,501 mmol) foi adicionada à solução agitada em uma porção em TA. A solução de reação foi agitada em temperatura ambiente no escuro durante 90 minutos. Depois da evaporação do solvente, o material bruto foi também purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrila (53 mg, 49%). LC/MS (m/z): 197,9 (MH^+), Tr 2,92 minuto.

Síntese de éster 2-amino-5-borônico -isonicotinonitrila

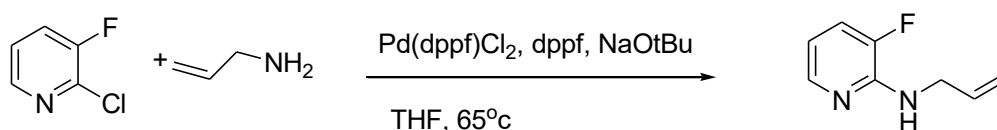


[000264] Em um vaso de pressão de vidro, uma mistura de 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrila (25 mg, 0,126 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (38 mg, 0,151 mmol) e acetato de potássio (49 mg, 0,504 mmol) foi suspensa em dioxano (1,8 mL). Depois de purgar a mistura com argônio durante 12 minutos, aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II) diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) foi adicionado em uma porção. O vaso de reação foi selado e aquecido a 120°C com agitação durante 2 horas. A solução de reação bruta foi resfriada em temperatura ambiente e utilizada sem outra purificação assumindo um rendimento quantitativo do éster borônico (0,126 mmol). LC/MS (m/z): 164,0 (MH^+ do ácido borônico formado por hidrólise de produto em LC), Tr 0,37 minuto.

Método 12

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

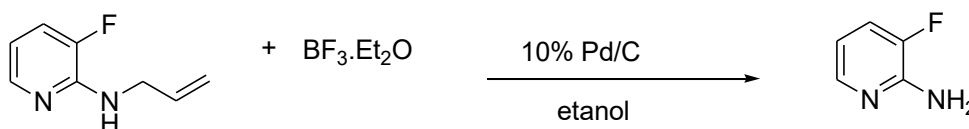
Síntese de N-alil-3-fluoropiridin-2-amina



[000265] Em um complexo amarelo brilhante pré-formado de

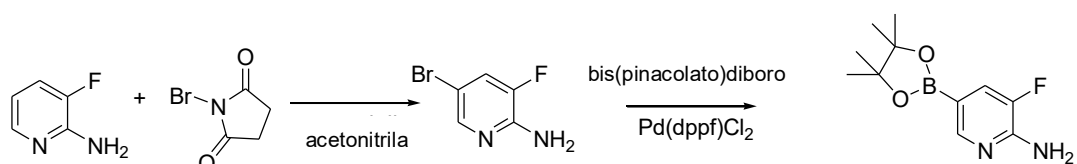
Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (41 mg, 0,05 mmol), dppf (83 mg, 0,15 mmol) e NaOt-Bu (1,4 g, 15 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado 2 cloro-3-fluoropiridina (1,32 g, 10 mmols) e alilamina (1,2 mL, 15 mmols). A mistura foi pulverizada com nitrogênio e o vaso de pressão foi tampado e selado. A reação estava aquecida a 65-70°C durante 16 horas. A reação resfriada foi filtrada através de um tampão de Celite e a almofada foi lavada com EtOAc (30 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um óleo grosso marrom. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com 5% de MeOH em EtOAc. As frações contendo produto foram diluídas com EtOAc (100 mL) e extraídas com HCl a 1M (2 x 50 mL). O produto ácido aquoso foi liofilizado em um sólido marrom-claro produzindo N-alil-3-fluoropiridin-2-amina como um sal de HCl (1,6 g, 85%). LC/MS (*m/z*): 153,1 (MH⁺), Tr 0,5 minuto.

Síntese de 3-fluoropiridin-2-amina



[000266] Em uma porção, 10% de Pd/C (1,23 g) foram adicionados a uma solução de N-alil-3-fluoropiridin-2-amina (1,62 g, 7,18 mmols) e BF₃•Et₂O (900 uL, 7,18 mmol) em EtOH (20 mL) em TA sob nitrogênio. Depois de agitar a 80°C durante 2 dias, a mistura de reação foi filtrada através de um tampão de Celite e a almofada foi lavada com EtOH (20 mL). HCl a 6N foi adicionado ao filtrado amarelo-claro até que a solução ficasse ácida. 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 de sal foi secado em vácuo para produzir 3-fluoropiridin-2-amina como um sólido vítreo amarelo-claro (1,66 g, rendimento quantitativo). LC/MS (*m/z*): 113,0 (MH⁺), Tr 0,41 minuto.

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



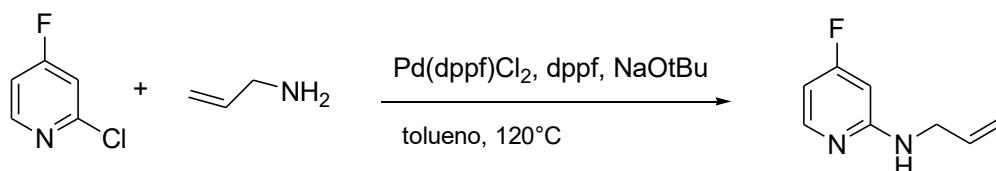
[000267] NBS sólido (750 mg, 4,2 mmols) foi adicionado a uma solução de sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina (1,66 g, 7,18 mmols) em ACN-(30 mL) em TA com agitação. A reação foi protegida da luz e agitada sob nitrogênio. Depois de 1 hora, uma quantidade adicional de NBS (250 mg, 1,4 mmol) foi adicionada à reação. Depois de 1 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 70% de EtOAc/hexano seguido por 100% de EtOAc para proporcionar 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina como um sólido de amarelo-marrom (1,26 g, 92% de rendimento). LC/MS (m/z): 191,0/193,0 (MH^+), Tr 1,18 minuto.

[000268] O brometo foi convertido ao éster de pinacolborano sob condições descritas no Método 1. LC/MS (m/z): 157,0 (MH^+), Tr 0,36 minuto.

Método 13

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

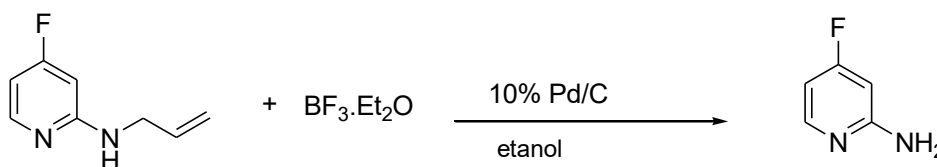
Síntese de N-alil-4-fluoropiridin-2-amina



[000269] Em um complexo vermelho-marrom pré-formado de $Pd(dppf)Cl_2$ (817 mg, 1,0 mmol), dppf (1,66 g, 3,0 mmols) e NaOtBu (2,9 g, 30 mmols) em tolueno (30 mL) foi adicionada 2-cloro-4-fluoropiridina (2,16 g, 20 mmols) e alilamina (1,2 mL, 15 mmols). A mistura foi pulverizada com nitrogênio e o vaso de pressão foi tampado e selado. A reação foi aquecida a 120-125°C durante 18 horas. A reação marrom-escura resfriada foi filtrada através de um tampão de Celite e a almofada

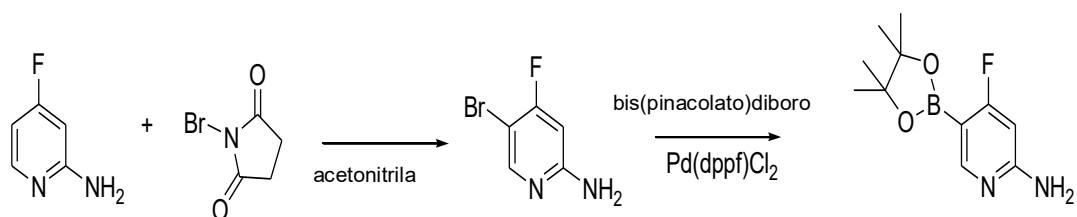
foi lavada com EtOAc (60 mL). O solvente foi suavemente removido sob pressão reduzida para produzir um óleo marrom-grosso que pode sublimar sob vácuo. A mistura bruta foi acidificada com HCl a 6N (10 mL) e liofilizada até a secura para produzir um pó marrom como o sal de HCl. O produto bruto foi dividido entre EtOAc (100 mL) e NaHCO₃ saturado (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), secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um sólido marrom N-alil-4-fluoropiridin-2-amina (690 mg, 25%). LC/MS (*m/z*): 153,0 (MH⁺), Tr 1,3 minuto.

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



[000270] Em uma porção, 10% de Pd/C (552 mg) foi adicionada a uma solução de N-alil-4-fluoropiridin-2-amina (690 mg, 3,07 mmols) e BF₃•Et₂O (0,386 mL, 3,07 mmols) em EtOH absoluto (12 mL) em TA sob nitrogênio. Depois de agitar a 8°C durante 24 horas, mistura de reação foi filtrada através de um tampão de Celite e a almofada foi lavada com MeOH (100 mL). HCl a 6N (2 mL) foi adicionado ao filtrado escuro até que a solução fosse ácida. 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 secado em vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir 4-fluoropiridin-2-amina como um sal de TFA de pó marrom (162 mg, 23%). LC/MS (*m/z*): 113,0 (MH⁺), Tr 0,40 minuto.

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

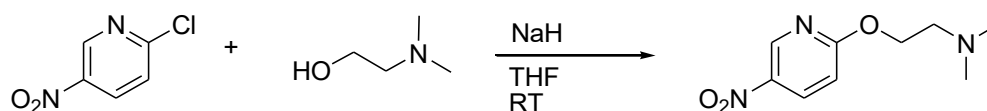


[000271] NBS sólido (78 mg, 0,43 mmol) foi adicionado a uma solução de sal de DCI de 3-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 0,72 mmol) em ACN (4 mL) em TA com agitação. A reação foi protegida da luz e agitada sob nitrogênio. Depois de 1,5 hora, uma quantidade adicional de NBS (15 mg, 0,084 mmol) foi adicionada à reação. Conferindo a reação novamente depois de 1,5 hora, uma quantidade adicional de NBS (15 mg, 0,084 mmol) foi adicionada à reação até que o material de partida foi consumido por LCMS. Depois das 1 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia instantânea em sílica eluindo com 50% de acetato de etila/hexano para proporcionar 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina como um sólido marfim (92 mg, 68%). LC/MS (*m/z*): 190,9/192,9 (MH^+), Tr 1,02 minuto.

[000272] O brometo foi convertido ao pinacolborano sob condições descritas no Método 1. LC/MS (*m/z*): 157,0 (MH^+), Tr 0,34 minuto.

Método 14

Síntese de 2-(5-nitropiridin-2-ilóxi)-N,N-dimetiletanamina

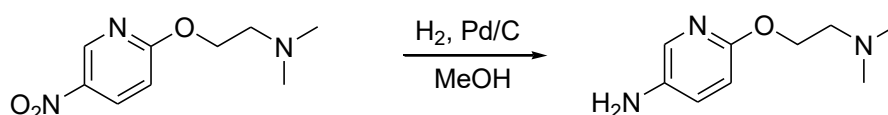


Aquecimento em microondas. Em uma solução de 2-(dimetilamino)etanol (339 mg, 3,80 mmols) em DMF (5 mL) foi adicionada bis(trimetilsilil)amida de sódio (4,75 mL, solução em THF a 1M, 4,75 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. 2-Cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmols) foi em seguida adicionada. O frasco foi tampado e submetido à irradiação de microonda (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 extratos orgânicos foram combinados, lavados com água e salmoura, secados em sulfato de sódio e evaporados para produzir o material bruto como óleo marrom. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando 5% de cloreto de metanol/metileno produziu 2-(5-nitropiridin-2-ilóxi)-N,N-dimetiletanamina como um sólido amarelo-claro (295 mg, 44%).

Hidreto de sódio e aquecimento em banho de óleo. Em uma mistura de hidreto de sódio (189 mg, 4,73 mmols) em tetraidrofurano anidro (2 mL) a 0°C, uma solução de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmols) e 2-(dimetilamino)etanol (353 mg, 3,96 mmols) em tetraidrofurano anidro (4 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O THF foi evaporado, e água (100 mL) e EtOAc (200 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL), e as camadas orgânicas combinadas, lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio e concentradas para produzir um óleo marrom. Cromatografia de coluna de purificação em sílica-gel utilizando 5% de cloreto de metanol/metileno produziu 2-(5-nitropiridin-2-ilóxi)-N,N-dimetiletanamina como um sólido amarelo-claro (233 = mg, 35%). LC/MS (m/z): 212,2 (MH^+), Tr 1,28 minuto.

Síntese de 6-(2-(dimetilamino)etóxi)piridin-3-amina

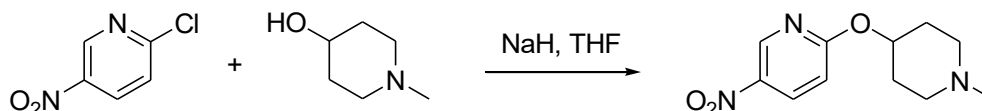


[000273] 2-(5-Nitropiridin-2-ilóxi)-N,N-dimetiletanamina (295 mg, 1,40 mmol) foi dissolvido em 5 mL de metanol e colocado sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma quantidade catalítica de 10% de paládio em carbono foi adicionada e um balão de hidrogênio foi conectado ao frasco de reação. O frasco foi estimulado cinco vezes com hidrogênio e agitado em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio durante 16 horas. O sólido foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida produzindo 6-[2-(dimetilamino)etóxi]piridin-3-

amina como um óleo marrom (250 mg, 99%). LC/MS (m/z): 182,1 (MH⁺), Tr 0,36 minuto.

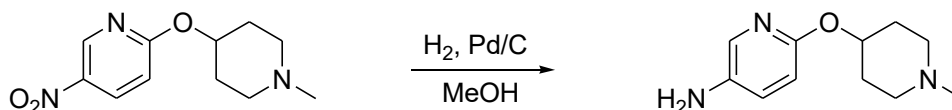
Método 15

Síntese de 2-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-5-nitropiridina



[000274] Em uma mistura de hidreto de sódio (189 mg, 4,73 mmols) em tetraidrofurano anidro (2 mL) a 0°C, uma solução de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmols) e de 1-metilpiperidin-4-ol (455 mg, 3,96 mmols) em tetraidrofurano anidro (4 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi aquecida em refluxo durante 16 horas. O THF foi evaporado e água (100 mL) e EtOAc (200 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio e concentradas para produzir um óleo marrom. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando 3% de metanol/cloreto de metileno produziu 2-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-5-nitropiridina como um sólido amarelo, (367 mg, 49%). LC/MS (m/z): 238,0 (MH⁺), Tr 1,59 minuto.

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

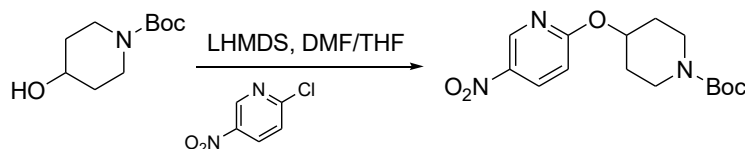


[000275] 2-(1-Metilpiperidin-4-ilóxi)-5-nitropiridina (100 mg, 0,42 mmol) foi dissolvido em 5 mL de metanol e colocado sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma quantidade catalítica de 10% de paládio em carbono foi adicionada e um balão de hidrogênio conectado ao frasco de reação. O frasco foi estimulado cinco vezes com hidrogênio e agitado em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio. O sólido foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 6-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)piridin-3-amina como um sólido

marrom (85 mg, 98%). LC/MS (m/z): 208,2 (MH^+), Tr 0,34 minuto.

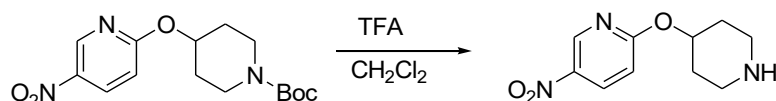
Método 16

Síntese de 4-(5-nitropiridin-2-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



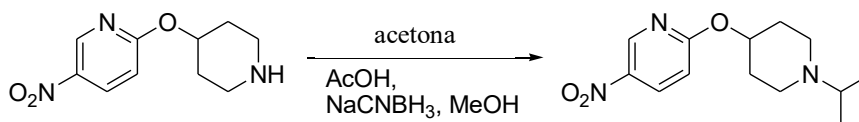
[000276] Em uma solução de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1 eq) em DMF foi adicionado bis-trimetilsililamida de potássio (1,5 eq, solução em tetraidrofurano a 1M). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, e 2-cloro-5-nitropiridina (1,2 eq) foi adicionada. A mistura de reação foi submetida a irradiação de microonda durante 600 segundos a 145°C. EtOAc e água foram adicionados à reação e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada para produzir material bruto marrom. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando 10% de EtOAc/hexano proporcionou o produto como um sólido amarelo-claro. LC/MS (m/z): 324,3 (MH^+), Tr 3,33 minutos

Síntese de 5-nitro-2-(piperidin-4-ilóxi)piridina



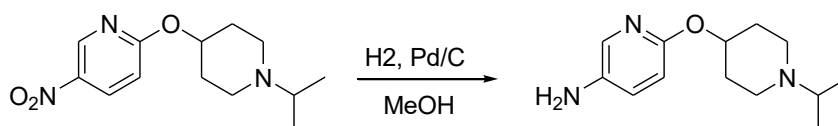
[000277] Ácido trifluoroacético (5 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(5-nitropiridin-2-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1 eq) em diclorometano, agitando em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi em seguida evaporado, o resíduo trazido para pH = 10 com solução de Na_2CO_3 aquosa saturada e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada para proporcionar o produto como um sólido cristalino amarelo-claro. LC/MS (m/z): 224,3 (MH^+), Tr 1,64 minuto

Síntese de 2-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)-5-nitropiridina



[000278] Em uma solução de 10% de ácido acético em metanol foram adicionadas 5-nitro-2-(piperidin-4-ilóxi)piridina (1 eq) e acetona anidrosa (5 eq). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada a 0°C em um banho de gelo e cianoboroidreto de sódio (1,5 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi em seguida aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 5 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo trazido para pH = 10 com carbonato de sódio e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em sulfato de sódio, e evaporada para produzir o material bruto. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando 2% de metanol/diclorometano proporcionou o produto como um sólido amarelo. LC/MS (m/z): 266,3 (MH^+), Tr 1,85 minuto.

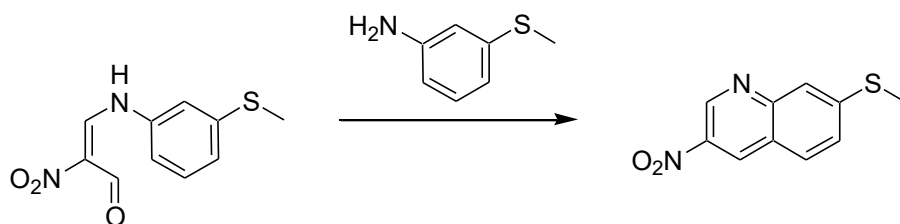
Síntese de 6-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)piridin-3-amina



[000279] 2-(1-Isopropilpiperidin-4-ilóxi)-5-nitropiridina (1 eq) foi dissolvido em metanol e atados sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma quantidade catalítica de 10% de paládio em carbono foi adicionada e um balão de hidrogênio conectado ao frasco de reação. O frasco foi estimulado cinco vezes com hidrogênio e agitado em temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio. O sólido foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida produzindo o produto como um óleo marron. LC/MS (m/z): 236,3 (MH^+), Tr 0,38 minuto.

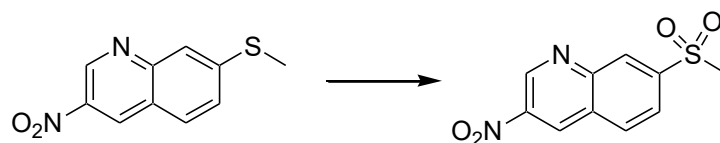
Método 17

Síntese de 7-metilto-3-nitroquinolina



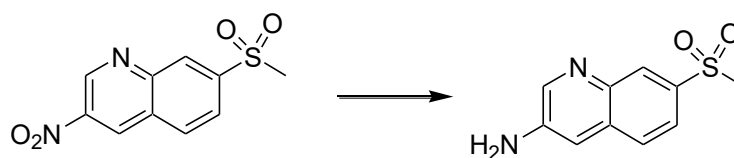
[000280] Em uma mistura de refluxo de 3-[(3-metiltiofenil)amino]-2-nitroprop-2-enal (2,3 g, 9,6 mmols) e o sal de HCl de 3-metiltiofenilamina (2,7 g, 19,3 mmols) em ácido acético (25 mL) foi adicionado tiofenol (0,2 g, 1,9 mmol). Depois de ser refluxada durante 18 horas, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e o ácido acético foi removido sob pressão reduzida. Ao sólido colorido escuro restante, EtOAc (50 mL) foi adicionado com agitação. Filtração produziu um sólido amarelo / verde e um filtrado escuro. O produto cristalizou-se a partir da solução de EtOAc em repouso. Filtração e enxágüe com EtOAc frio produziu 330 mg do produto cristalino. O sólido amarelo / verde foi lavado com porções de 3 x 250 mL de diclorometano. As lavagens de diclorometano foram concentradas para produzir um adicional de 150 mg do produto (23%). LC/MS (m/z): 221,1 (MH^+), Tr 2,54 minuto.

Síntese de 7-(metilsulfonil)-3-nitroquinolina



[000281] A uma solução gelada de 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 aquecer em temperatura ambiente, o precipitado branco formado foi filtrado e enxaguado com um adicional 10 mL de diclorometano para produzir o puro produto (85 mg, 53%). LC/MS (m/z): 252,9 (MH^+), Tr 1,82 minuto.

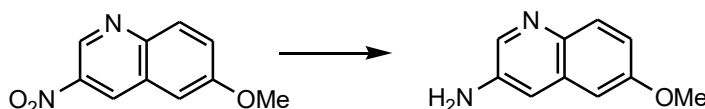
Síntese de 7-(metilsulfonil)-3-quinolilamina



[000282] Em uma suspensão de 7-(metilsulfonyl)-3-nitroquinolina (85 mg, 0,4 mmol) em EtOAc (6 mL,) sob argônio, foram adicionados 10% de Pd/C (22 mg, 0,04 mmol). Um balão de H₂ foi conectado ao frasco de reação, o frasco foi purgado com H₂ três vezes e a mistura de reação foi permitida agitar sob atmosfera de H₂ durante 18 horas. Material de partida não-reagido poderia ser visto sedimentando a base do frasco junto com o catalisador. Os sólidos foram removidos da solução de EtOAc por filtração. Evaporação de EtOAc sob pressão reduzida produziu 7-(metilsulfonyl)-3-quinolilamina (22 mg, 30%). LC/MS (*m/z*): 223,0 (MH⁺), Tr 1,10 minuto.

Método 18

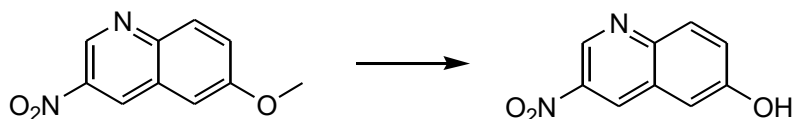
Síntese de 6-metoxiquinolin-3-amina



[000283] Uma mistura de 6-metóxi-3-nitroquinolina (Magnus, P. e outros, *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 hidrogênio para produzir 6-metoxiquinolin-3-amina em rendimento quantitativo. LC/MS (*m/z*): 175,1 (MH⁺), Tr 1,54 minuto.

Método 19

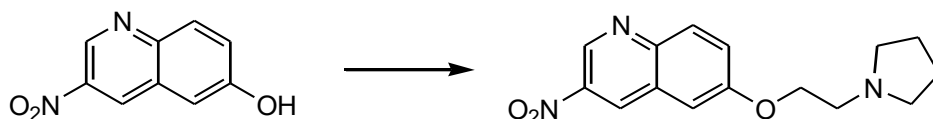
Síntese 6-hidróxi-3-nitroquinolina



[000284] 6-Metóxi-3-nitroquinolina (Magnus, P. e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 119, 5591, 1997; 100 mg, 0,49 mmol) foi dissolvido em solução de brometo de hidrogênio (47% aq, 2,5 mL, 0,2 M), aquecida e agitada a 120°C durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada em

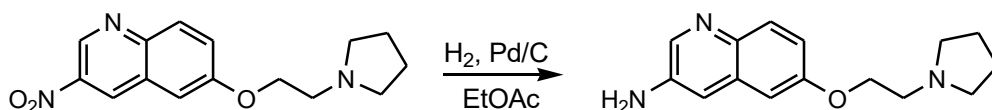
temperatura ambiente, neutralizada com NaOH a 6N, em seguida extraída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e purificada por cromatografia instantânea (SiO₂, 40 - 50% de EtOAc/hexanos), obtendo 73 mg (78%) de 6-hidróxi-3-nitroquinolina. LC/MS (m/z): 190,9 (MH⁺), Tr 1,97 minuto.

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



[000285] 6-Hidróxi-3-nitroquinolina (148 mg, 0,78 mmol) foi dissolvido em THF (18 mL). 2-(Pirrolidin-1-il)etanol (0,091 mL, 0,78 mmol) e trifenilfosfina (306 mg, 1,17 mmol) foram adicionados. Ultimamente, azodicarboxilato de dietila (0,184 mL, 1,17 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi em seguida concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (SiO₂) para produzir 134 mg (60%) de 3-nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi) quinolina. LC/MS (m/z): 288,1 (MH⁺), Tr 1,80 minuto.

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

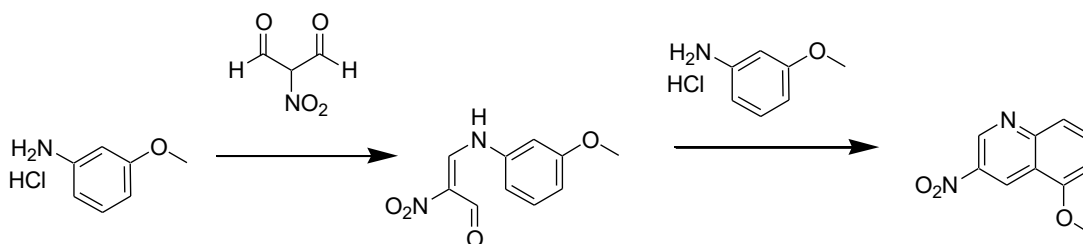


[000286] 3-Nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinolina (134 mg, 0,46 mmol) foi dissolvido em EtOAc (10 mL) e a solução foi purgada com N₂ durante vários minutos. Trietilamina (0,065 mL, 0,46 mmol) foi adicionada seguida por uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C em seguida. A purga com N₂ foi repetida depois de cada adição. Um balão de H₂ foi conectado ao frasco de reação e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ durante 48 horas. A mistura foi em seguida filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada para obter 3-amino-6-(2-(pirrolidin-1-il) etóxi)quinolina bruto, que foi empregada como está na próxima reação. LC/MS (m/z):

258,1 (MH⁺), Tr 0,33 minuto.

Método 20

Síntese de 5-metóxi-3-nitro-quinolina



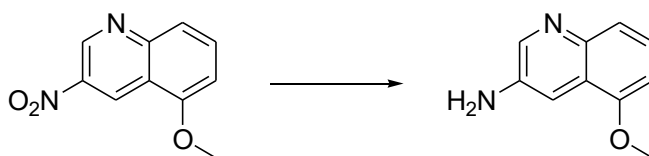
Síntese de 3-(3-metóxi-fenilamino)-2-nitro-propenal

[000287] Ao sal de HCl de 3-metóxi-fenilamina (4,6 g, 28,9 mmols) em 1N de HCl (300 mL), foi adicionada uma solução de 2-nitro-malonaldeído (2,7 g, 19,3 mmols) em 150 mL de água. Depois de 30 minutos, o precipitado foi filtrado e enxaguado com HCl a 0,1. Secagem à ar em um funil de Büchner durante 18 horas produziu 3,36 g (78%) de um pó amarelo-claro/verde. LC/MS (*m/z*): 245,1 (MH⁺ +Na), Tr 2,21 minutos.

Síntese de 5-metóxi-3-nitroquinolina e 7-metóxi-3-nitroquinolina

[000288] Ao sal de HCl de 3-metóxi-fenilamina (4,7 g, 29,7 mmols) em 30 mL de ácido acético, foi adicionado 3-(3-metóxi-fenilamino)-2-nitro-propenal (3,3 g, 14,9 mmols). A mistura reacional foi aquecida em refluxo, e tiofenol (0,3 mL, 2,98 mmols) foi adicionado. Depois de 22 horas, a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente foi removido em vácuo. Adição de 70 mL de EtOAc e filtração produziu o subproduto sólido, 7-metóxi-3-nitro-quinolina, e um filtrado, que continha 5-metóxi-3-nitro-quinolina impuro. O filtrado foi carregado em uma coluna de sílica e eluído a partir de 5% a 25% de EtOAc em hexanos a 85 mL/minuto durante 30 minutos. As frações enriquecidas com produto foram concentradas e empregadas na próxima etapa como uma mistura de 3-nitroquinolinas substituídas com 5- e 7-metóxi. LC/MS (*m/z*): 205,1 (MH⁺), Tr 2,26 minutos.

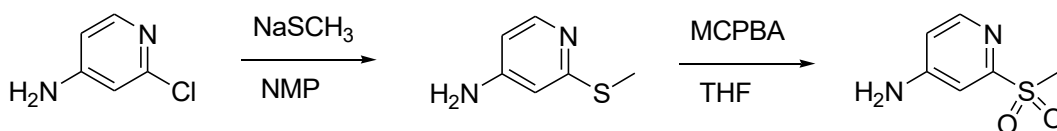
Síntese de 5-metoxiquinolin-3-amina



[000289] Uma mistura de 3-nitroquinolinas substituídas com 5- e 7-metóxi (780 mg, 3,82 mmols) foi dissolvida em EtOAc (75 mL), e a mistura reacional purgada com N₂ durante vários minutos. 10% de Pd/C (54 mg) foram em seguida adicionados e um balão de H₂ foi conectado ao frasco de reação. A mistura reacional foi purgada com H₂ e agitada durante a noite em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂. A remoção de solvente em vácuo e purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel (100% de EtOAc) proporcionou os dois isômeros separados 5-metoxiquinolin-3-amina e 7-metoxiquinolin-3-amina. O produto desejado 5 metoxiquinolin-3-amina (80 mg, 12%) foi obtido como um pó amarelo. A estrutura foi nomeada por ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,85 (d, 1H). LC/MS (isômero desejado) (*m/z*): 175,0 (MH⁺), Tr 1,54 minuto; LC/MS (isômero não desejado) (*m/z*): 175,0 (MH⁺), Tr 1,53 minuto.

Método 21

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



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

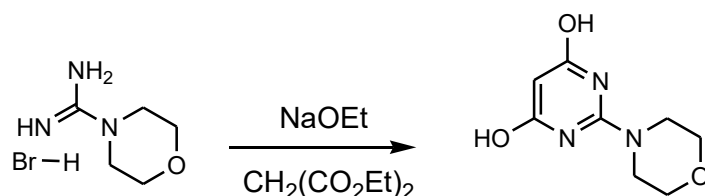
[000290] Tiometóxido de sódio (140 mg, 1,98 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-cloropiridin-4-amina (150 mg, 1,17 mmol) em NMP (0,65 mL) em um vaso de pressão. O vaso foi selado e aquecido em um microondas a 200°C durante 800 seg. A purificação por cromatografia instantânea em sílica eluindo com 8% de MeOH/DCM proporcionou 2-(metiltio)piridin-4-amina (435 mg, 50% de rendimento). LC/MS (*m/z*): 140,9 (MH⁺), Tr 0,59 minuto.

[000291] MCPBA sólido (780 mg, 2-3 mmols) foi adicionado

lentamente em pequenas porções a uma solução de 2-(metiltio)piridin-4-amina (435 mg, 1,17 mmol) em THF (7 mL) em TA, com agitação. A reação foi seguida por LCMS quando o material de partida foi consumido por titulação com MCPBA. Sílica foi adicionada à mistura reacional, que foi em seguida concentrada até a secura sob pressão reduzida. Material bruto sustentado por sílica foi purificado por cromatografia instantânea em sílica, eluindo com 5% de MeOH/DCM, para proporcionar 2-(metilsulfonil)piridin-4-amina (220 mg, rendimento quant.). LC/MS (m/z): 173,0 (MH^+), Tr 0,34 minuto.

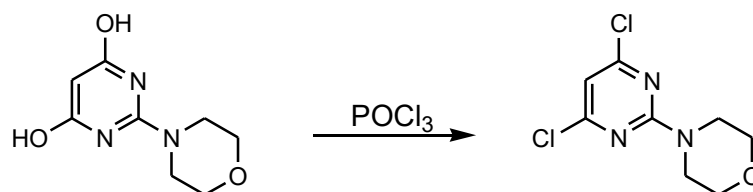
Método 22

Síntese de 2-morfolinopirimidina-4,6-diol



[000292] Sódio (17,25 g, 150 mmols) foi cortado em pequenos pedaços e lentamente adicionado a EtOH (500 mL) em um frasco de base arredondada de 1 L sob N_2 e resfriado com água. Depois de tudo, o sódio foi dissolvido, bromidrato de morfolinoformamidina (52,5 g, 50 mmols) e malonato de dietila (40 g, 50 mmols) foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo durante três horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e o etanol foi removido em vácuo. HCl aquoso (1N, 800 mL) foi adicionado ao sólido branco, em temperatura ambiente. O sólido inicialmente dissolvido, produziu uma solução clara, em seguida o produto precipitou como um sólido branco. Depois de 1 hora em temperatura ambiente, o sólido foi filtrado, lavado com água (3x), secado (ar e em seguida em P_2O_5) para produzir 2-morfolinopirimidina-4,6-diol (42,5 g, 86%). LC/MS (m/z): 198,1 (MH^+), Tr 0,51 minuto.

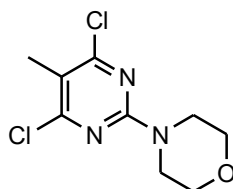
Síntese de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina



[000293] Uma mistura de 2-morfolinopirimidina-4,6-diol (30 g, 0,15 mol) e de POCl_3 (150 mL, 1,61 mol) foi aquecida a 120°C durante 16 horas, em seguida resfriada em TA. Excesso de POCl_3 foi removido para produzir um semi-sólido. O sólido foi transferido gradualmente para uma solução ativa de água (700 mL) e de EtOH (100 mL) ocasionalmente resfriada com água. Um sólido branco formou-se e foi subsequentemente filtrado, lavado com água, 10% de EtOH em água, e secado em P_2O_5 para produzir 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (17,82 g, 50%). LC/MS (m/z): 233,9 (MH^+), Tr 2,95 minutos.

Método 23

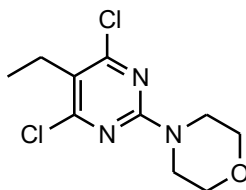
Síntese de 4,6-dicloro-5-metil-2-morfolinopirimidina



[000294] 4,6-Dicloro-5-metil-2-morfolinopirimidina foi preparado por procedimento similar como 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (no Método 22) utilizando-se 2-metilmalonato de dimetila em lugar de malonato de dietila. LC/MS (m/z): 248,1 (MH^+).

Método 24

Síntese de 4,6-dicloro-5-etil-2-morfolinopirimidina

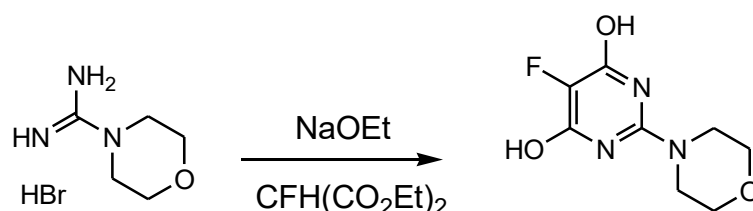


[000295] 4,6-Dicloro-5-etil-2-morfolinopirimidina foi preparada por procedimento similar como 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (no Método 22) utilizando-se 2-etilmalonato de dimetila em lugar de malonato de

dietila. LC/MS (m/z): 262,1 (MH^+), Tr 3,59 minutos.

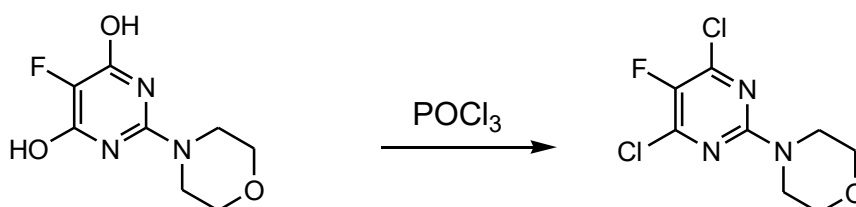
Método 25

Síntese de 5-flúor-2-morfolinopirimidina-4,6-diol



[000296] Hidreto de sódio (60% em óleo, 3,9 g, 96,5 mmols) foi lavado com hexanos em um frasco de base arredondada sob argônio e resfriado com um banho de água gelada. EtOH (100 mL) foi adicionado lentamente. A mistura resultante foi aquecida em TA e agitada durante 30 minutos. À mistura de base, 2-fluoromalonato de dietila (5,7 g, 32,2 mmols) foi adicionado, seguido por bromidrato de morfolinoformamidina (6,8 g, 32,2 mmols). A mistura foi aquecida a 90 - 95°C com agitação sob argônio. Depois de 12 horas, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e o EtOH foi removido em vácuo. O sólido branco resultante foi dissolvido em água (25 mL) e acidificado com HCl conc. em pH = 3-4. Um precipitado branco formado que foi coletado em um filtro de Büchner, lavado com água (2x50 mL), secado a ar no filtro, e secado em vácuo para produzir 5-flúor-2-morfolinopirimidina-4,6-diol (0,87 g, 12%). LC/MS (m/z): 216,0 (MH^+), Tr 0,63 minuto.

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

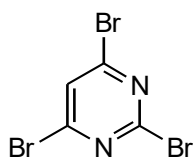


[000297] Uma mistura de 5-flúor-2-morfolinopirimidina-4,6-diol (0,87 g, 4,0 mmols) e POCl₃ (10 mL), foi aquecida a 120°C durante 16 horas, em seguida resfriada em TA. Excesso de POCl₃ foi removido sob pressão reduzida para produzir um semi-sólido que foi também secado em vácuo. Depois de 12 horas de secagem a vácuo, o sólido foi diluído em

EtOAc (150 mL) e lavado com NaHCO₃ sat. (60 mL). Um sólido formou-se durante a lavagem e foi descartado com a camada aquosa. A camada orgânica foi lavada novamente com NaHCO₃ sat. (2x30 mL), salmoura (30 mL), secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir um produto bruto. O produto foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com 25% de EtOAc/hexano para produzir 4-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)morfolina (418 mg, 42%). LC/MS (*m/z*): 251,9 (MH⁺), Tr 3,22 minutos.

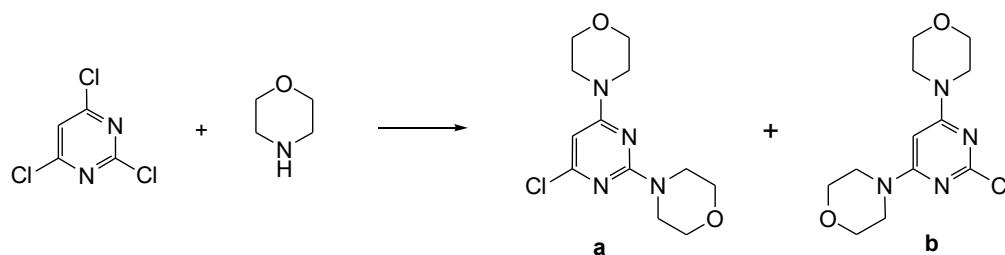
Método 26

Síntese de 2,4,6-tribromopirimidina



[000298] Em uma mistura de pirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (2,66 g, 20,87 mmols) e POBr₃ (25 g, 87,2 mmols) em tolueno (35 mL) em um frasco de 200 mL, *N,N*-dimetilaniolina (4,52 mL, 35,7 mmols) foi adicionada. A suspensão vermelho-tijolo foi aquecida em refluxo durante 3 horas. Durante o processo, uma solução bifásica formou-se com uma goma vermelha na base do frasco e um líquido amarelo-claro acima. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e a camada orgânica amarela decantada. A goma vermelha foi enxaguada uma vez com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ saturado (3x, ou até a evolução de CO₂ cessar), H₂O (3x), salmoura (2x) e secados em Na₂SO₄. A solução foi em seguida concentrada e secada sob alto vácuo para produzir 2,4,6-tribromopirimidina (5,40 g, 82%) que foi empregado sem outra purificação. LC/MS (*m/z*): 316,8/318,7 (MH⁺), Tr 2,78 minutos.

Método 27



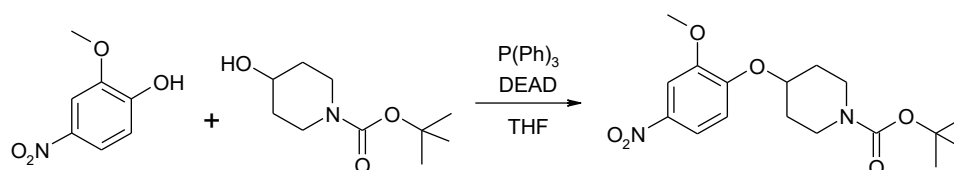
[000299] Uma solução de morfolina (100 g; 1,15 mol; 5,3 equivalentes) em THF (450 mL) foi resfriada com um banho de gelo. Uma solução de 2,4,6-tricloropirimidina (39,9 g; 217 mmols; 1,0 equivalente) em THF (100 mL) foi adicionada durante um período de 30 minutos. Um precipitado branco copioso formou-se na adição de 2,4,6-tricloropirimidina e a mistura reacional engrossou rapidamente. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e mecanicamente agitada durante 64 horas (aquecimento da mistura reacional em refluxo depois da adição de 2,4,6-tricloropirimidina leva a reação completa em 60 minutos. A relação de a para b foi inalterada). A mistura foi em seguida filtrada e a torta de filtro lavada com THF adicional (2 x 100 mL). O filtrado foi concentrado no rotavap. Água (600 mL) foi adicionada e a pasta fluida resultante foi agitada durante 30 minutos. Os sólidos foram isolados por filtração, lavados com água adicional (2 x 100 mL) e secados durante a noite sob vácuo. Rendimento a + b: 61,3 g (99%). O produto foi 87% a por percentual de área de hplc; o resto é b.

[000300] 31 g do sólido bruto foram dissolvidos em 200 mL de CH₂Cl₂ e aplicados a 600 g de sílica seca em um funil de vidro calcinado. A sílica foi eluída com 1 : 1 hexano : EtOAc e 300 mL de frações foram coletados. Análise por TLC mostra que a está presente em frações 1-7 e 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina nas frações 6-10. As frações 1-5 foram agrupadas e concentradas para fornecer um sólido branco. Rendimento: 28,2 g (Produto foi 98% a por percentual de área de hplc).

Método 28

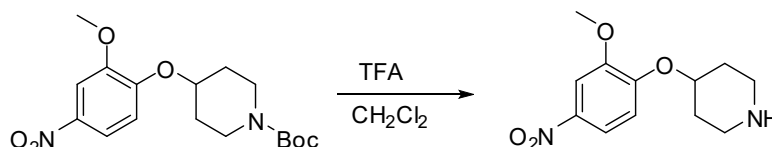
SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILÓXI)ANILINA

SÍNTESE DE 4-(2-METÓXI-4-NITROFENÓXI)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE T-BUTIL



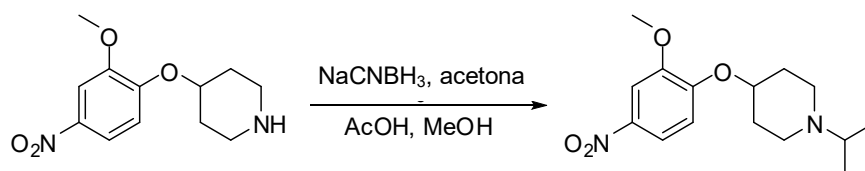
[000301] Em uma mistura de trifetilfosfina (3,10 g, 11,8 mmols) e dietilazodicarboxilato (2,06 g, 11,8 mmols) sob N₂ em THF (40 mL) foi adicionado 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *t*-butila (2,00 g, 9,94 mmols). Depois de agitar 10 minutos, 2-metóxi-4-nitrofenol (1,00 g, 5,91 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada durante 16 horas, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir um óleo laranja. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando-se 25% de EtOAc/hexano produzindo 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina-1-carboxilato de *t*-butila como um sólido bege (1,70 g, 82%). LC/MS (*m/z*): 353,2 (MH⁺), Tr 3,23 minutos

SÍNTESE DE 4-(2-METÓXI-4-NITROFENÓXI)PIPERIDINA



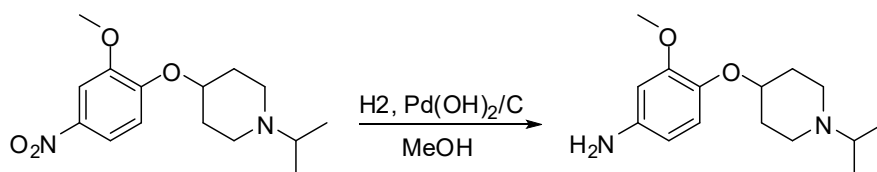
[000302] Ácido trifluoroacético (5 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq) em diclorometano, agitando em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi em seguida evaporado, o resíduo foi trazido para pH 10 com solução de Na₂CO₃ sat. aq. e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada para proporcionar o produto 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina como um sólido amarelo-claro (137,3 mg, 96%). LC/MS (*m/z*): 253,2(MH⁺), Tr 1,81 minuto.

SÍNTESE DE 1-ISOPROPIL-4-(2-METÓXI-4-NITROFENÓXI)PIPERIDINA



[000303] Em uma solução de 10% de ácido acético em metanol, foi adicionado 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina (148 mg, 0,59 mmol, 1 eq), acetona anidrosa (5 eq), e cianoboroidreto de sódio (1,5 eq). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Acetona anidrosa adicional (5 eq) e cianoboroidreto de sódio (1,5 eq) foram adicionados e a reação foi agitada durante 24 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo foi trazido para pH 10 com carbonato de sódio aquoso e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada com sulfato de magnésio e evaporada para proporcionar 1-isopropil-4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina como um óleo amarelo (163 mg, 97%). LC/MS (m/z): 295,2 (MH^+), Tr 1,96 minuto.

SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILÓXI)-3-METOXIANILINA



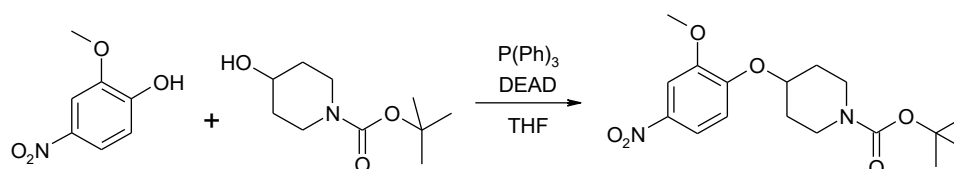
[000304] 1-Isopropil-4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina (167 mg, 0,57 mmol) foi dissolvido em metanol (20 mL) e colocado sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma quantidade catalítica de 20% de hidróxido de paládio em carbono foi adicionada e um balão de hidrogênio foi conectado ao frasco de reação. O frasco foi estimulado cinco vezes com hidrogênio e agitado em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada e lavada com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Acetonitrila (10 mL) foi adicionada ao resíduo, redemoinhada durante 10 minutos, e decantada da película branca. A camada de acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida

produzindo 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)anilina como um óleo marrom (131 mg, 87%). LC/MS (m/z): 265,2 (MH^+), Tr 0,33 minuto.

Método 29

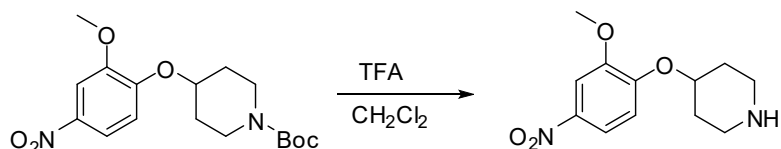
SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILÓXI)-3-METOXIANILINA;

SÍNTESE DE 4-(2-METÓXI-4-NITROFENÓXI)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[000305] Em uma mistura sob N₂ de trifetilfosfina (3,10 g, 11,825 mmols) e azodicarboxilato de dietila (2,06 g, 11,825 mmols) em THF (40 mL), foi adicionado 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,00 g, 9,937 mmols). Depois de agitar 10 minutos, 2-metóxi-4-nitrofenol (1,00 g, 5,912 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada 16 horas e evaporada sob pressão reduzida para produzir um óleo laranja. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando-se 25% de EtOAc/hexano produzindo 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido bege (1,70 g, 82%). LC/MS (m/z): 353,2 (MH^+), Tr 3,23 minutos

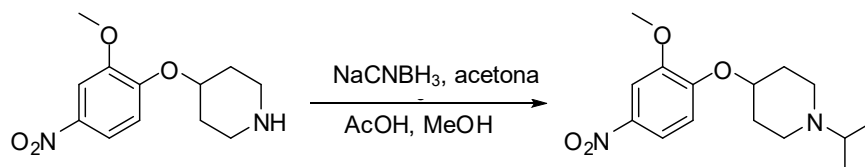
SÍNTESE DE 4-(2-METÓXI-4-NITROFENÓXI)PIPERIDINA



[000306] Ácido trifluoroacético (5 eq.) foi adicionado a uma solução de 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,5676 mmol, 1 eq.) em diclorometano, agitando em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi em seguida evaporado, o resíduo foi trazido para o pH = 10 com solução de Na₂CO₃ sat. aq. e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura,

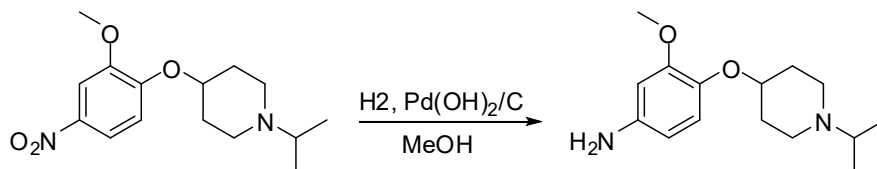
secada em sulfato de sódio e evaporada para proporcionar o produto 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina como um sólido amarelo-claro (137,3 mg, 96%). LC/MS (m/z): 253,2(MH⁺), Tr 1,81 minuto.

SÍNTESE DE 1-ISOPROPIL-4-(2-METÓXI-4-NITROFENÓXI)PIPERIDINA



[000307] Em uma solução de 10% de ácido acético em metanol, foi adicionado 4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina (148 mg, 0,59 mmol, 1 eq), acetona anidrosa (5 eq), e cianoboroidreto de sódio (1,5 eq). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A reação é 85% concluída. Acetona anidrosa adicional carregada (5 eq) e cianoboroidreto de sódio (1,5 eq) são agitados durante 24 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo foi trazido para o pH = 10 com carbonato de sódio e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada com sulfato de magnésio e evaporada para proporcionar 1-isopropil-4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina como um óleo amarelo (163 mg, 97%). LC/MS (m/z): 295,2 (MH⁺), Tr 1,96 minuto.

SÍNTESE DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILÓXI)-3-METOXIANILINA

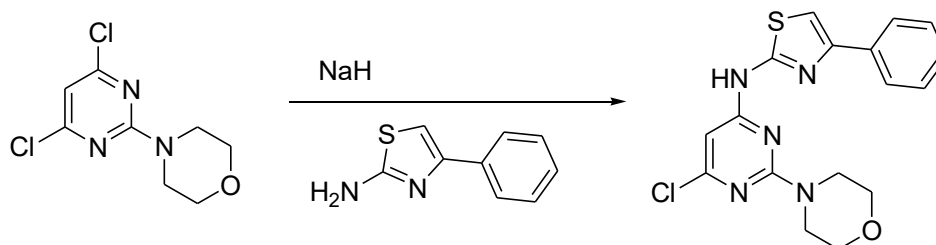


[000308] 1-Isopropil-4-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)piperidina (167 mg, 0,57 mmol) foi dissolvida em 20 mL de metanol e colocada sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma quantidade catalítica de 20% de hidróxido de paládio em carbono foi adicionada e um balão de hidrogênio foi

conectado ao frasco de reação. O frasco foi estimulado cinco vezes com hidrogênio e agitado em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada e lavada com metanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Acetonitrila (10 mL) foi adicionada ao resíduo, redemoinhada durante 10 minutos, e decantada da película branca. A camada de acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida produzindo 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)anilina como um óleo marrom (131 mg, 87%). LC/MS (m/z): 265,2 (MH^+), Tr 0,33 minuto.

Método 30

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

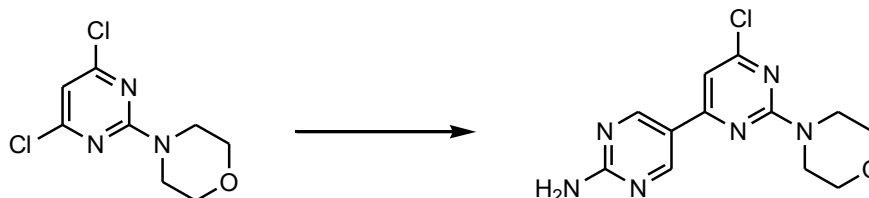


[000309] Em uma solução do 4-feniltiazol-2-amina (374 mg, 2,1 mmols) em 10 mL de de N,N-dimetilacetamida, foi adicionado hidreto de sódio (50 mg, 2,1 mmols) em temperatura ambiente. Depois que a mistura foi agitada àquela temperatura durante 10 minutos, o dicloreto (470 mg, 2,0 mmols) foi adicionado à mistura reacional. Depois de ser agitado em temperatura ambiente durante 1 hora, hidreto de sódio adicional (50 mg, 2,1 mmols) foi adicionado à mistura reacional. A mistura foi agitada durante 1 hora e extinguida com 5 mL de cloreto de amônio aq.. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL), salmoura (10 mL), em seguida secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir o produto bruto que foi purificado por coluna em sílica-gel eluída com acetato de etila e hexano, para produzir N-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina.

LC/MS (m/z): 374 e 376 (MH^+), Tr 3,40 minutos.

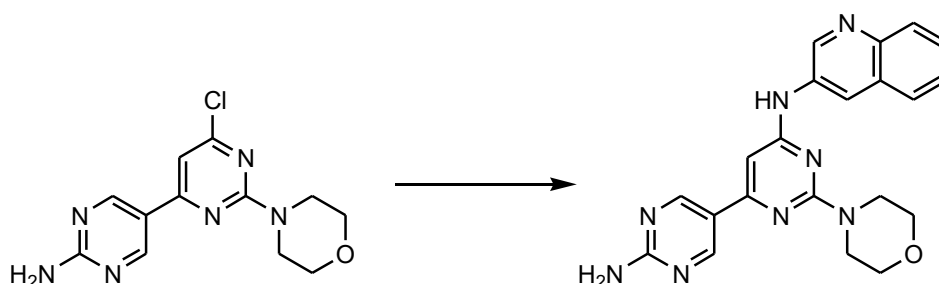
Exemplo 1

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



[000310] 4,6-Dicloro-2-morfolinopirimidina (preparado como no Método 22; 3,0 g, 12,9 mmols) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidin-2-amina (3,43 g, 15,5 mmols), foram dissolvidos em DME (130 mL). Na_2CO_3 aquoso (2 M, 32 mL, 64 mmols) foi em seguida adicionado e a mistura reacional foi purgada 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 reacional foi aquecida a $95^\circ C$ durante 1 hora. A mistura reacional foi permitida resfriar em temperatura ambiente, a solução foi decantada de resíduo sólido e concentrada. O sólido assim formado foi separado da fase aquosa. A água extraída com EtOAc e esta camada orgânica foi combinada com o precipitado. Remoção do solvente em vácuo produziu um resíduo sólido, que foi triturado com cerca de 20 mL de EtOAc, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto desejado. Produto adicional foi obtido concentrando-se o licor-mãe e purificando-se o sólido precipitado por trituração com EtOAc. As duas colheitas foram combinadas para obter 1,98 g (52%) do produto desejado. LC/MS (m/z): 293,1 (MH^+), Tr 1,92 minuto.

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

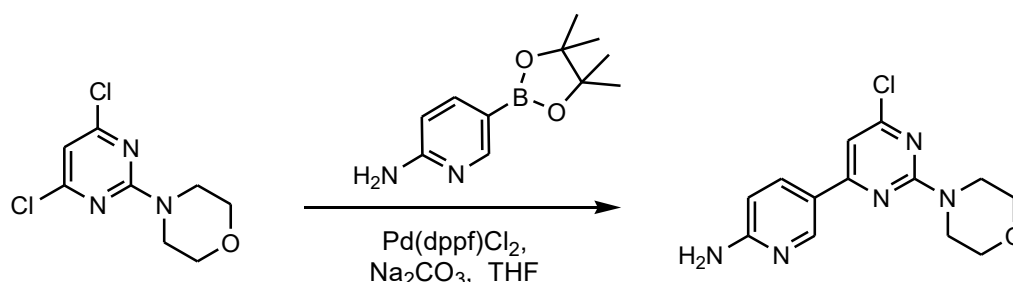


[000311] Pd(OAc)₂, BINAP, carbonato de césio, THF (0,8 mL), foram misturados com 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (1 eq) e quinolin-3-amina (2 eq). A mistura foi aquecida sob irradiação de microondas durante 10 minutos a 110°C. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. LC/MS (*m/z*): 401,4 (MH⁺).

Exemplo 2

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

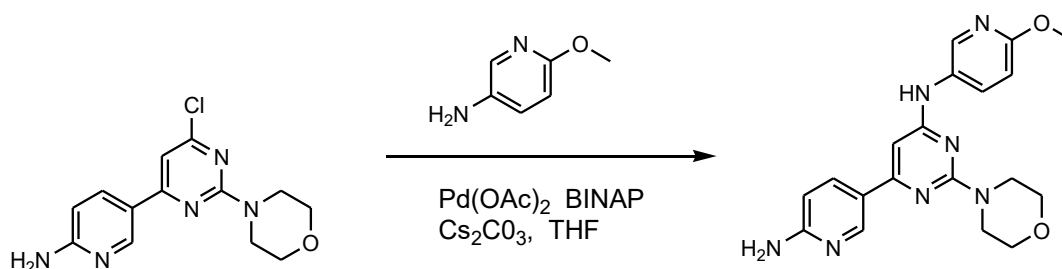
5-(6-Cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina



[000312] THF (130 mL) e Na₂CO₃ aq. (2M, 40 mL, 80 mmols) foram adicionados a um vaso de pressão de vidro contendo 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (preparado como no Método 22; 4,5 g, 19,2 mmols) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (4,7 g, 21,2 mmols). A mistura resultante foi agitada e purgada com argônio durante 1 - 2 minutos. O catalisador, aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (1,26 g, 1,54 mmol), foi em seguida adicionado em uma porção. Depois de selar o vaso de reação, a reação foi aquecida a 85°C durante 1 hora com agitação. Ao resfriar em TA, o THF foi removido sob pressão reduzida para deixar um resíduo viscoso. EtOAc (450 mL) e água (50 mL) foram adicionados. Depois de

agitar vigorosamente durante 1-2 minutos, os sólidos foram filtrados e lavados com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl saturada (1 x 50 mL), secadas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto foi também purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (2,48 g, 44%). LC/MS (*m/z*): 292,1 (MH⁺), Tr 2,06 minutos.

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



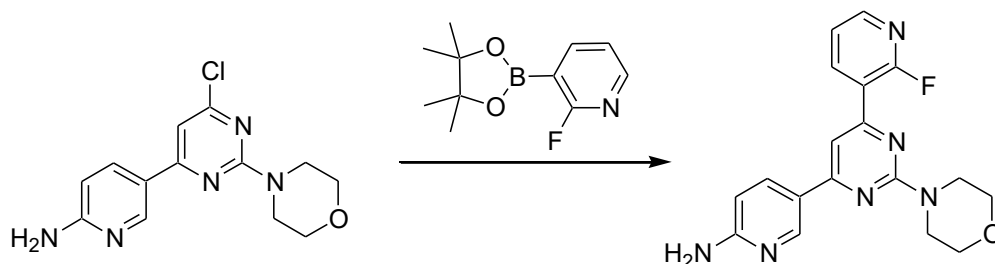
[000313] Em um vaso de pressão de vidro, Pd(OAc)₂ (2,0 mg, 0,0082 mmol), BINAP (6,4 mg, 0,0102 mmol), carbonato de céσιο (20,0 mg, 0,0615 mmol) e THF (0,8 mL) foram misturados e agitados em temperatura ambiente durante 1-3 minutos. À mistura resultante, foi adicionada 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (12,0 mg, 0,041 mmol) seguida por 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 reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir [6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metóxi-piridin-3-il)-amina (5,0 mg, 32%). LC/MS (*m/z*): 380,1 (MH⁺), Tr 1,82 minuto.

Exemplo 3

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

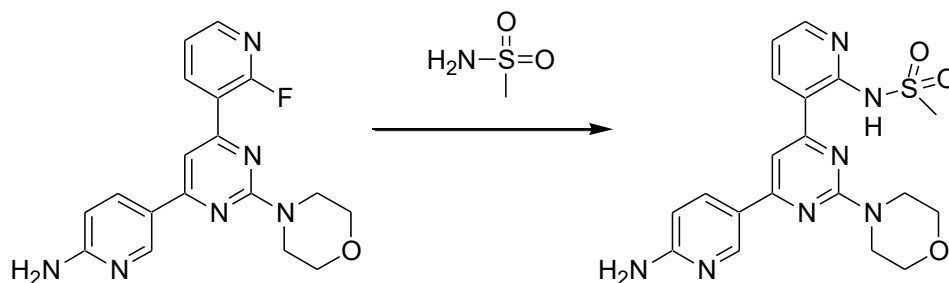
5-[6-(2-flúor-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-piridin-

2-ilamina



[000314] Em uma solução de 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina, preparada como no Exemplo 2, (252 mg, 0,87 mmol) e 2-flúor-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_2CO_3 (2 M, 1 mL), seguida por diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio(II) (71 mg, 0,087 mmol). A mistura foi aquecida em um microondas durante 20 minutos a 120°C . A fase aquosa foi separada a partir de DME, e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas, filtradas e concentradas para produzir o produto desejado bruto que foi levado à próxima etapa sem outra purificação. LC/MS (m/z): 353,3 (MH^+), 1,84 minuto.

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



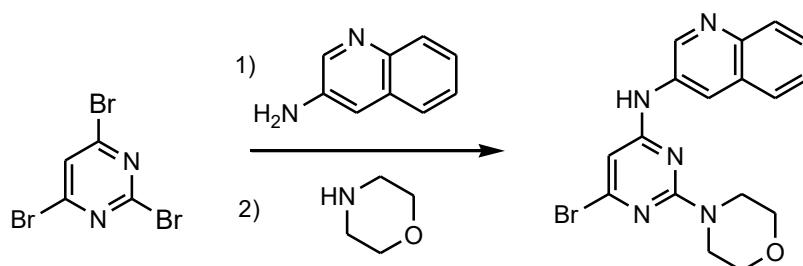
[000315] Em uma solução de 5-[6-(2-flúor-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-ilamina (200 mg, 0,57 mmol) e metanossulfonamida (216 mg, 2,3 mmols) em NMP (8 mL), foi adicionado Cs_2CO_3 (372 mg, 1,1 mmol). A solução foi aquecida a 125°C durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura

ambiente, filtrada e purificada por HPLC preparatória de fase reversa para produzir o composto do título. LC/MS (m/z): 428,3 (MH^+), Tr 1,80 minuto.

Exemplo 4

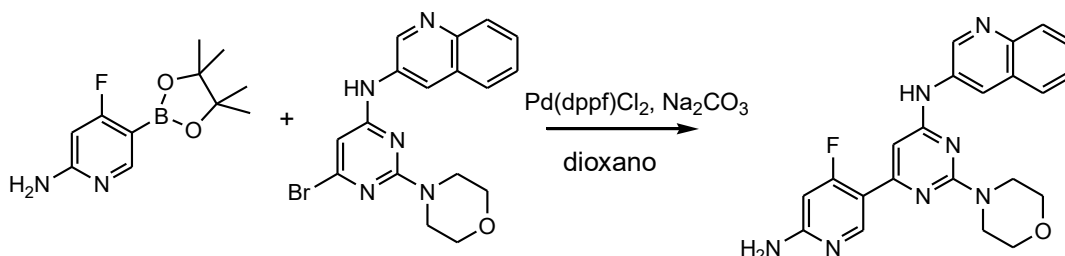
Preparação de N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina

N-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina



[000316] Em uma solução de 2,4,6-tribromopirimidina (5,40 g, 17,2 mmols) em acetonitrila (60 mL), foi adicionada quinolin-3-amina, seguida por DIEA (8,99 mL, 51,6 mmols). A mistura reacional foi aquecida durante a noite a 45°C. Morfolina (1,50 mL, 17,2 mmols) foi em seguida adicionada, e a mistura reacional continuou aquecendo durante 4 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada em temperatura ambiente, concentrada e dissolvida em EtOAc (cerca de 500 mL), a solução orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (2x), salmoura (1x) e secada em Na₂SO₄. A solução foi em seguida evaporada na presença em sílica-gel e purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, 15-25% de EtOAc/Hexanos) para produzir *N*-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina. LC/MS (m/z): 386,1 (MH^+).

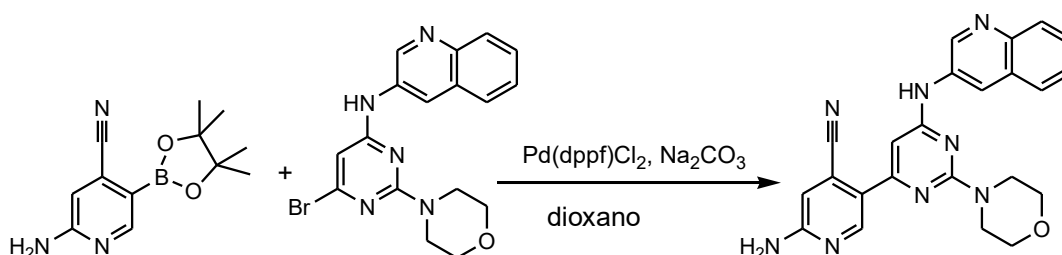
N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina



[000317] Em uma solução de 4-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (preparada como mostrado no Método 10) em dioxano (1,7 mL, 0,13 mmol), *N*-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina (20 mg, 0,052 mmol), aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (11 mg, 0,013 mmol) e solução de carbonato de sódio aquosa a 2 M (0,6 mL, 1,2 mmol) foram adicionados sob argônio. O vaso de pressão foi selado e a mistura reacional foi aquecida em um reator de microondas a 120°C durante 15 minutos. O produto bruto foi dividido entre EtOAc (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir *N*-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina como pó amarelo (14 mg, 26%). LC/MS (*m/z*): 418,0 (MH⁺), Tr 2,31 minutos.

Exemplo 5

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

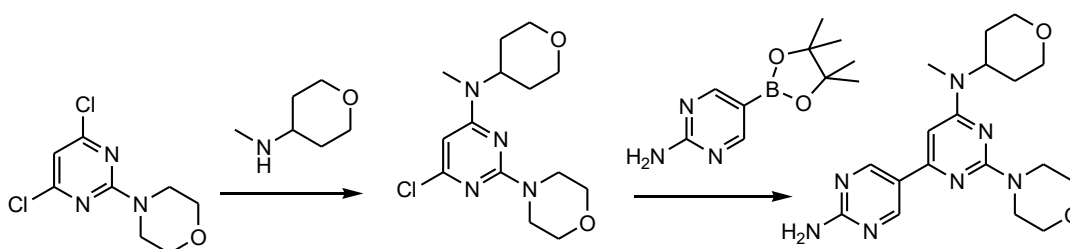


[000318] À solução de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-4-carbonitrila bruta (preparada como no Método 11) (25 mg, 0,13 mmol) em dioxano (1,8 mL), em um vaso de pressão, foi adicionada (6-bromo-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-quinolin-3-il-amina (19,4 mg, 0,05 mmol) e Na₂CO₃ aq. (2 M, 0,6 mL, 1,2 mmol). Depois de purgar a mistura reacional com argônio, aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] paládio(II) (10,3 mg, 0,01 mmol) foi adicionado em uma porção. O vaso de pressão

foi selado e a mistura foi aquecida em um microondas a 120°C durante 900 segundos. A mistura bruta foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir 2-amino-5-[2-morfolino-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrila (4,4 mg, 20%). LC/MS (m/z): 425,0 (MH^+), Tr 2,03 minutos.

Exemplo 6

Preparação de N^6 -metil-2-morfolino- N^6 -(tetraidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina



N -Metiltetraidro-2H-piran-4-amina

[000319] Tetraidro-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 de ácido acético (0,162 mL) em ACN (0,8 mL). Depois de agitar durante 5 minutos, $Na(CN)BH_3$ (60 mg, 1,13 mmol) foi adicionado em uma porção em TA. Depois de 1 hora, o excesso de Cs_2CO_3 foi adicionado à reação até tornar-se alcalina. Depois de agitar durante 15 minutos, a reação foi filtrada para remover os sólidos e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto, N -metiltetraidro-2H-piran-4-amina, foi empregado para o seguinte deslocamento sem outra purificação. LC/MS (m/z): 116,1 (MH^+), Tr 0,34 minuto.

6-cloro- N -metil-2-morfolino- N -(tetraidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina

[000320] A N -metiltetraidro-2H-piran-4-amina bruto (104 mg, 0,9 mmol) foi dissolvida em NMP (0,8 mL). À solução, Cs_2CO_3 (366 mg, 1,13 mmol) e 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (preparada como no Método 22) (80 mg, 0,34 mmol), foram adicionados em temperatura

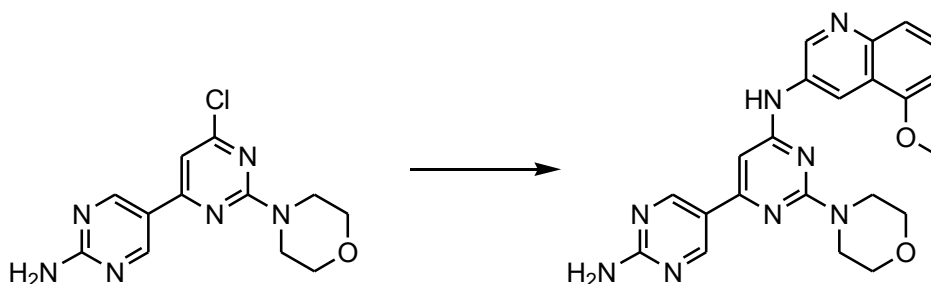
ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 95°C. Depois de 90 minutos, a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa produzindo 24 mg (23%) de 6-cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-amina pura. LC/MS (*m/z*): 313,2 (MH⁺), Tr 2,61 minutos.

*N*⁶-metil-2-morfolino-*N*⁶-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina

[000321] A uma mistura estimulada de argônio de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (42 mg, 0,19 mmol), de 6-cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-amina (12 mg, 0,038 mmol) em THF (0,8 mL), e Na₂CO₃ aq. (2M, 0,27 mL) em um vaso de pressão, foi adicionado aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II) (8 mg, 0,0095 mmol) em uma porção. O vaso de pressão foi selado e a mistura foi aquecida em um microondas a 120°C durante 600 segundos. A mistura bruta foi filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para produzir *N*⁶-metil-2-morfolino-*N*⁶-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina (4,6 mg, 32%). LC/MS (*m/z*): 372,2 (MH⁺), Tr 1,76 minuto.

Exemplo 7

Preparação de *N*-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina

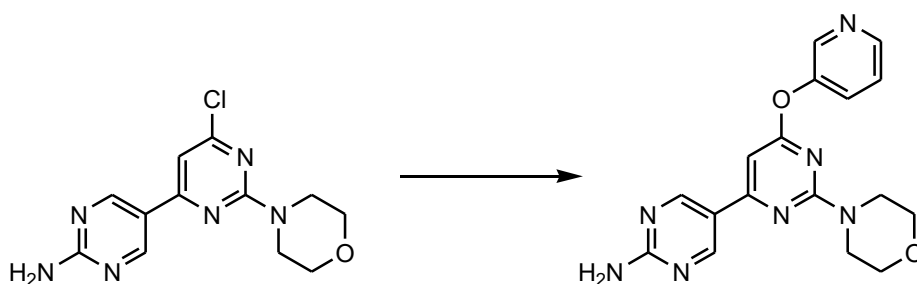


[000322] O composto desejado foi preparado como descrito no Exemplo 2: Pd(OAc)₂, BINAP, carbonato de césio, THF (0,8 mL) foram misturados com 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (1

eq.) e 5-metoxiquinolin-3-amina (2 eq), que foi preparado como mostrado no Método 20. A mistura foi aquecida sob irradiação de microondas durante 10 minutos a 110°C. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa. LC/MS (m/z): 431,2 (MH^+), Tr 2,03 minutos.

Exemplo 8

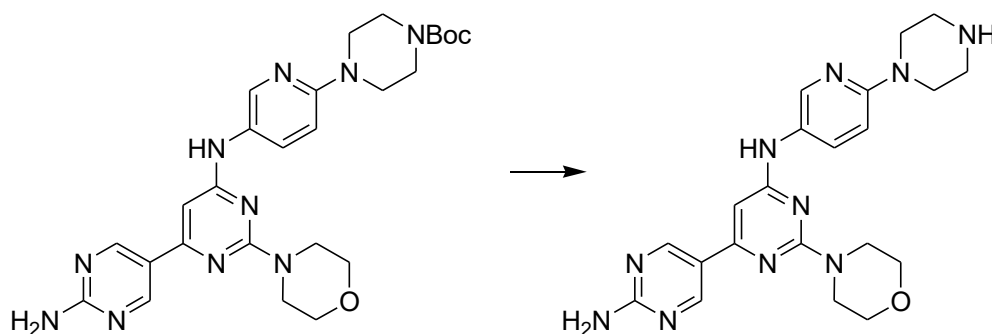
Preparação de 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina



[000323] 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (10 mg, 0,034 mmol, preparado como no exemplo 1), terc-butóxido de potássio (6 mg, 0,051 mmol), piridin-3-ol (5 mg, 0,051 mmol) e DMSO (0,5 mL) foram todos combinados juntos e aquecidos a 110 °C durante 2 dias. O produto bruto foi purificado diretamente por HPLC de fase reversa preparativa para produzir 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (5,1 mg, 32%). LC/MS (m/z): 352,1 (MH^+), Tr 1,83 minuto.

Exemplo 9

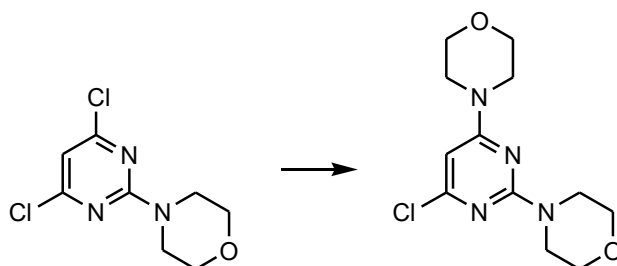
Preparação de 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina



[000324] Ao 4-(5-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilamino) piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (preparado como descrito no Exemplo 1 a partir de 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina e de 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila comercialmente disponível, 30 mg, 0,06 mmol) foram adicionados 5 mL de HCl a 4N em dioxano. Depois de agitar durante uma hora, a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila e água 3:1 e liofilizado para proporcionar o produto desejado LC/MS (m/z): 435,2 (MH^+), Tr 1,52 minuto.

Exemplo 10

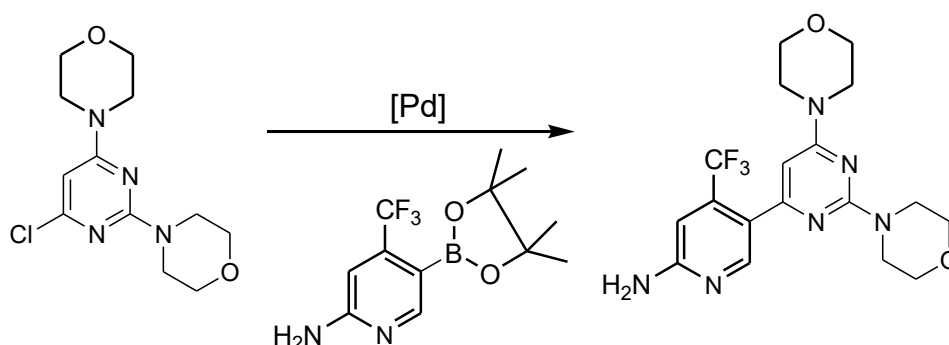
Preparação de 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina



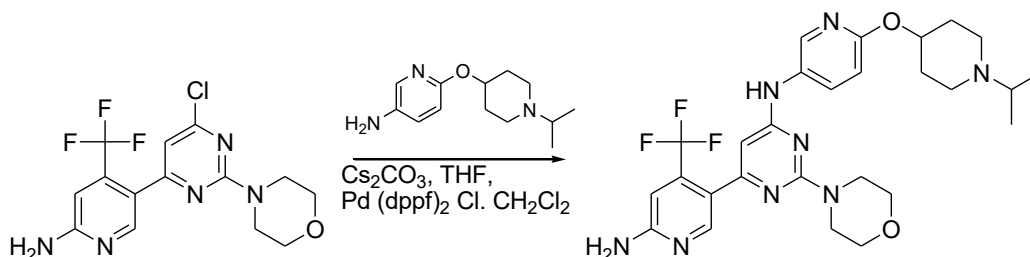
[000325] Em uma suspensão de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (preparada como no Método 22, 2,0 g, 8,54 mmols) em NMP (14 mL), trietilamina (1,43 mL, 10,25 mmols) foi adicionada. A mistura heterogênea foi agitada durante 15 minutos, em seguida tratada com morfolina (0,75 mL, 8,54 mmols). Ao refluxar a 85°C sob argônio durante 2 horas, a solução foi resfriada, em seguida adicionada a EtOAc (160 mL). A solução orgânica foi lavada com 25 mL de $NaHCO_3$ (sat.) (2 x), água (2 x) e salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O

material bruto foi dissolvido em 200 mL de EtOAc e filtrado através de uma almofada de SiO₂, mais adiante eluição com EtOAc, produzindo 2,2 g (93%) de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina como um sólido esbranquiçado. LCMS (*m/z*): 285,0 (MH⁺), ¹H RMN (CDCl₃): δ 5,86 (s, 1H), 3,71-3,76 (m, 12H), 3,52-3,56 (m, 4H).

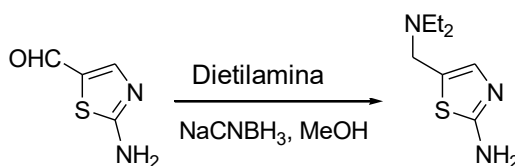
4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina



[000326] Gás de argônio foi borbulhado através de uma mistura heterogênea de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina (4,1 g, 14,3 mmols) e de 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (16,5 g, 57,3 mmols) em 1,2-dimetoxietano e Na₂CO₃ a 2M (3:1) durante 20 minutos. Cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (292 mg, 0,36 mmol) foi adicionado e o vaso de vidro de alta pressão que contém a mistura, foi selado. A mistura reacional foi em seguida aquecida a 90°C durante 15 horas, resfriada e diluída com EtOAc (300 mL). A solução orgânica foi lavada com 300 mL de uma mistura de água: Na₂CO_{3(sat.)}: NH₄OH_(conc.) = 5:4:1, em seguida NH₄Cl_(sat.), e salmoura (2x), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (50-90% de EtOAc/hexanos com 0,1% de TEA) resultando em 5,62 g (95%) de 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina como um sólido esbranquiçado. LCMS (*m/z*): 411,3 (MH⁺); ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,77 (bs, 2H), 3,59 - 3,80 (m, 12H), 3,58 - 3,61 (m, 4H).

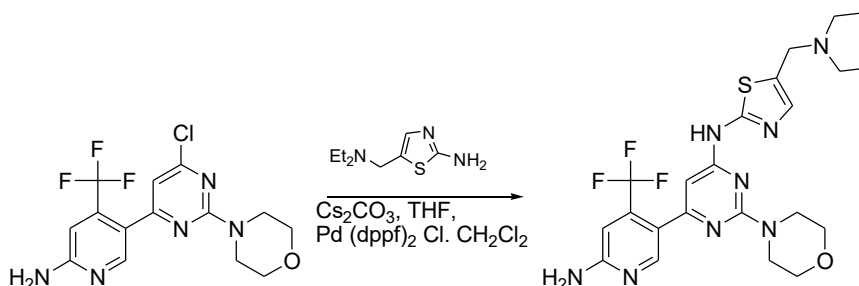
Exemplo 11Preparação de N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina

[000327] N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)-piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina foi sintetizado de acordo com o procedimento geral para a reação de Buchwald no Exemplo 2, reagindo 6-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)piridin-3-amina (preparada como no Método 16) com 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina. LC/MS (m/z): 559,2 (MH^+), Tr 1,92 minuto. 1H RMN (DMSO): δ 10,27 (1H, bs, NH); 8,41 (1H, bs); 8,17 (1H, s); 7,98 e 7,94 (1H, 2 b dupletos, $J = 9,0$ Hz, 2 conformadores); 6,97 (1H, s); 6,90 e 6,84 (1H, 2 dupletos, $J = 9,0$ Hz, 2 conformadores); 6,23 (1H, bs); 5,25 e 5,15 (1H, 2 multipletos, 2 configuradores); 3,66 (8H, bs); 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 de conformistas, ap. tripleto, $J = 5,7$ Hz).

Exemplo 12Preparação 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

[000328] 2-Aminotiazol-5-carbaldeído (1 eq) foi adicionado a uma solução em agitação de dietilamina (4 eq) em MeOH anidro a 0°C. Cianoboroidreto de sódio (1,5 eq) foi em seguida adicionado em porções

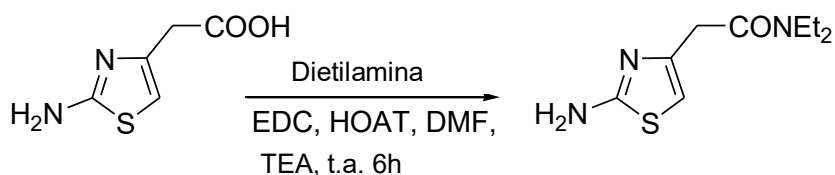
a 0°C. A mistura reacional foi agitada a 70°C durante 10 horas. Depois deste tempo, a solução foi extinguida com H₂O e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄ e concentrados para proporcionar um óleo marrom viscoso. LC/MS (*m/z*): 186,2 (MH⁺), Tr 0,33 minuto.



[000329] O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento geral mostrado no Exemplo 2. LC/MS (*m/z*): 509,2 (MH⁺), Tr 1,98 minuto. ¹H RMN (DMSO): δ 11,0, (2H, bs, NH₂), 8,17 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,08 (1H, bs), 6,40 (1H, s); 4,48 (2H, bd, *J* = 4,2 Hz); 3,80 (4H, m); 3,68 (4H, m); 3,03 (4H, bq, *J* = 6,9 Hz); 1,30 (6H, t, *J* = 6,9 Hz).

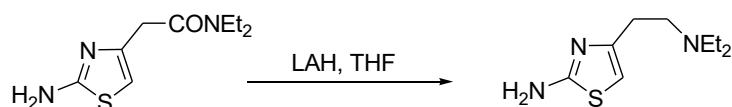
Exemplo 13

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

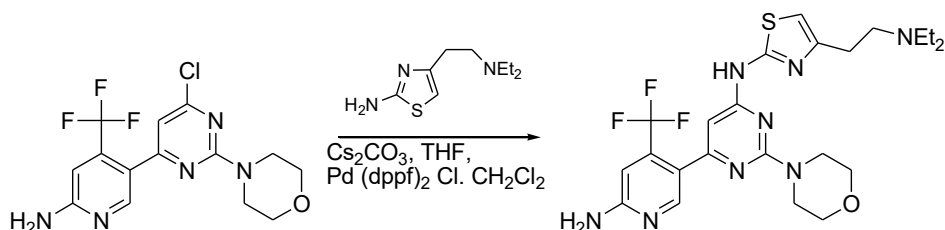


[000330] Uma mistura de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)acético (1 eq), HOAT (1 eq), EDC (1,1 eq), TEA (1 eq) e HNEt₂ (1 eq) em DMA, foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reacional foi em seguida extinguida com H₂O e concentrada. O resíduo foi dissolvido em uma mistura agitada 4:1 de EtOAc e NaHCO_{3(sat.)}. As duas fases foram separadas e a solução orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada até a *secura*. O sólido resultante foi lavado duas vezes com Et₂O e secado para produzir o produto desejado

como um sólido branco. LC/MS (m/z): 214,0 (MH^+), Tr 1,13 minuto. 4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-amina



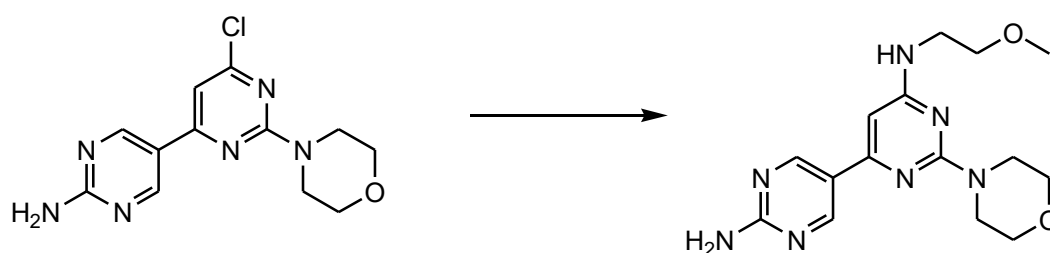
[000331] Uma suspensão de 2-(2-aminotiazol-4-il)-N,N-dietilacetamida (1 eq) em THF foi adicionada gota a gota a uma suspensão vigorosamente agitada de LAH (1 eq) em THF a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Neste momento, a mistura resultante foi resfriada a 0°C e 1 parte de H₂O, seguida por 1 parte de NaOH a 10% e por último 3 partes de H₂O, foram adicionadas gota a gota. A mistura foi agitada durante 10 minutos, filtrada, e o resíduo sólido lavado com THF. O filtrado foi coletado e concentrado até a secura. O material bruto resultante foi lavado duas vezes com Et₂O e secado para proporcionar um óleo marrom viscoso. LC/MS (m/z): 200,1, (MH^+), Tr 0,34 minuto.



[000332] O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento geral mostrado no Exemplo 2. LC/MS (m/z): 523,1 (MH^+), Tr 2,11 minutos. ¹H-RMN (DMSO): δ 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

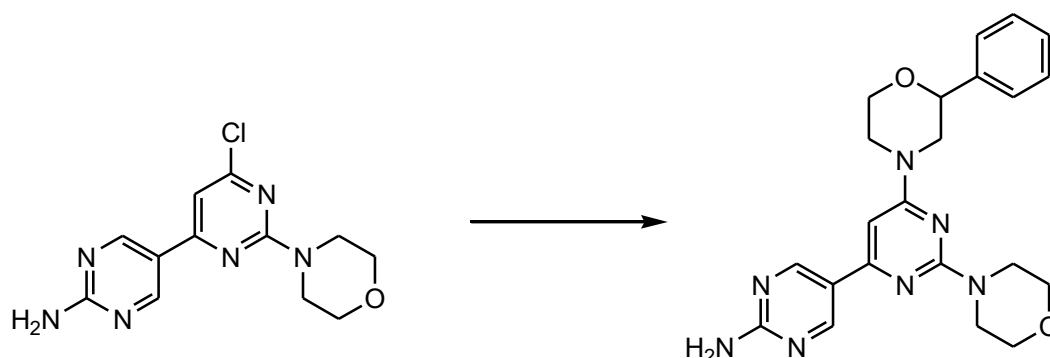
Preparação de N⁶-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina



[000333] Uma mistura purgada com argônio de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol) e de 2-metoxietanamina (0,018 mL, 0,20 mmol) em NMP (0,8 mL), contida em um vaso de pressão selado, foi aquecida em um microondas a 155°C durante 1000 segundos. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para produzir *N*⁶-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina como o sal de TFA (4,0 mg, 30%). LC/MS (*m/z*): 332,2 (MH⁺), Tr 1,44 minuto.

Exemplo 15

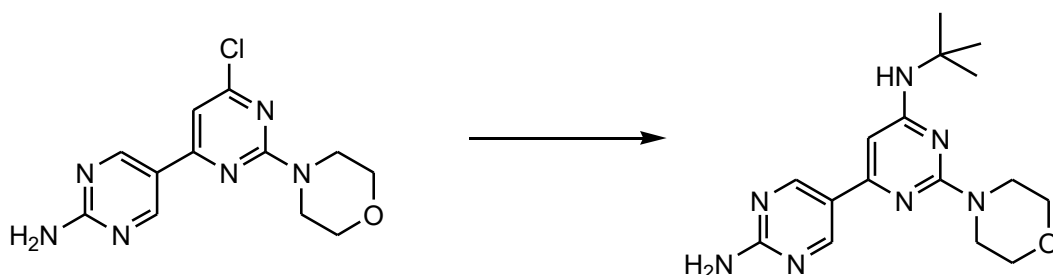
Preparação de 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina



[000334] Uma mistura purgada com argônio de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol), de Cs₂CO₃ (27 mg, 0,09 mmol) e de 2-fenilmorfolina (11 mg, 0,068 mmol) em NMP (0,5 mL) contida em um vaso de pressão selado, foi aquecida em um microondas a 170°C durante 600 segundos. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para produzir 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina como o sal de TFA (7,2 mg, 45%). LC/MS (*m/z*): 420,1 (MH⁺), Tr 2,20 minutos.

Exemplo 16

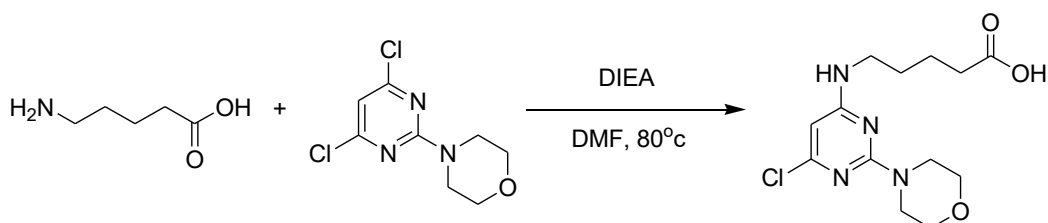
Preparação de *N*⁶-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina



[000335] Uma mistura purgada com argônio 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 em um vaso de pressão selado, foi aquecida em um microondas a 175°C durante 800 segundos. Uma quantidade adicional de *tert*-butilamina (50 mg, 0,68 mmol) foi adicionada à reação. A reação foi novamente aquecida em um microondas a 175°C durante 800 segundos e novamente a 175°C durante 800 segundos até o desaparecimento do material de partida. A mistura bruta foi filtrada. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir *N*⁶-*tert*-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina como o sal de TFA (0,9 mg, 7%). LC/MS (*m/z*): 330,2 (MH⁺), Tr 1,96 minuto.

Exemplo 17

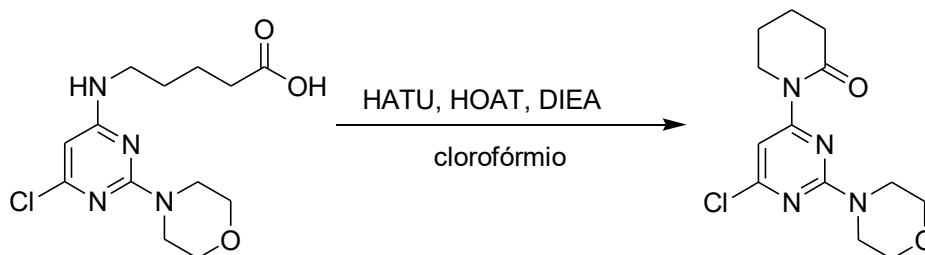
Preparação de 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino) pentanóico



[000336] Ácido 5-aminopentanóico (140 mg, 1,19 mmol), 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (preparada como no Método 22; 234 mg, 1,0 mmol) e DIEA (0,530 mL, 3,0 mmols) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (6 mL). A solução de reação foi agitada a 40°C durante 40 horas. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com HCl a

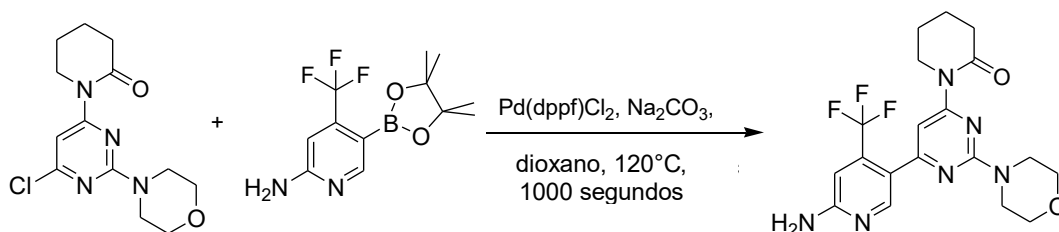
0,5 M (40 mL), água (40 mL), salmoura (40 mL), secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada para produzir um sólido. O produto bruto foi cromatografado em uma coluna em sílica-gel por eluição com 80% de EtOAc em hexano para produzir ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanóico como um sólido branco (190 mg, 60%). LC/MS (*m/z*): 315,0 (MH⁺), R_f 1,79 minutos.

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



[000337] Em 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 argônio, uma solução de ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanóico (190 mg, 0,6 mmol) em clorofórmio (10 mL) foi adicionada lentamente. A solução de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Depois que a reação foi concluída, a solução foi evaporada até a secura para produzir um sólido branco que foi cromatografado em uma coluna em sílica-gel por eluição com 40% de EtOAc/hexano, para produzir 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona como um sólido branco (62 mg, 35%). LC/MS (*m/z*): 297,0 (MH⁺), Tr 2,74 minutos.

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



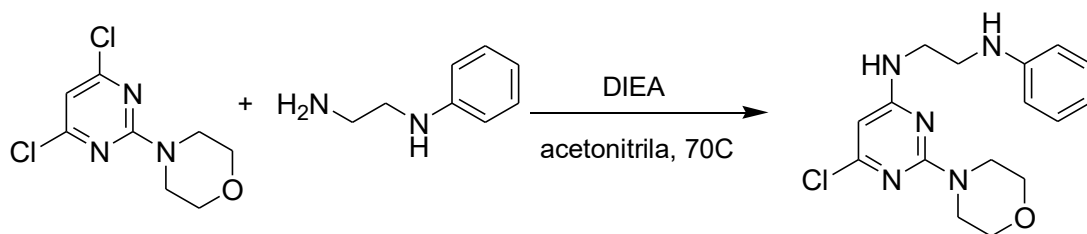
[000338] Em uma suspensão de 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)

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 (preparado como no Método 4; 23 mg, 0,08 mmol) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II) (8 mg, 0,009 mmol) em dioxano (1,1 mL), solução de carbonato de sódio aquosa a 2 M (0,4 mL, 0,8 mmol) foram adicionados sob argônio. A mistura reacional foi aquecida em um microondas a 120°C durante 1000 segundos. O produto bruto foi dividido entre EtOAc (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona como um pó amarelo (8,8 mg, 42%). LC/MS (*m/z*): 423,0 (MH⁺), Tr 2,25 minutos.

Exemplo 18

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

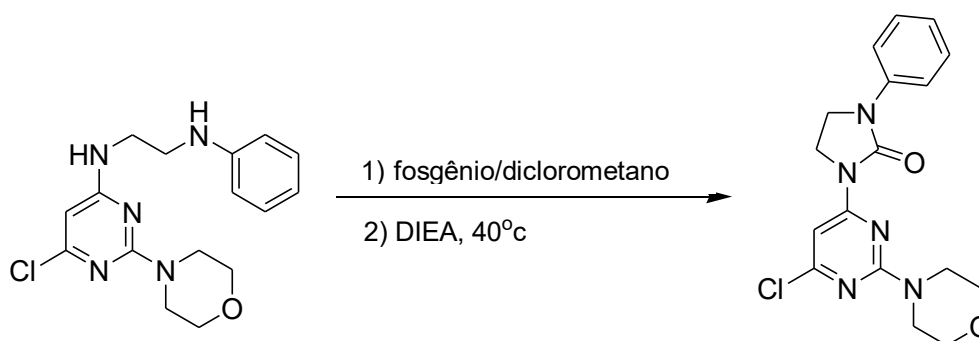
*N*¹-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-*N*²-feniletano-1,2-diamina



[000339] Em uma solução de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (preparada como descrito no Método 22; 932 mg, 4,0 mmols) e de DIEA (0,7 mL, 4,0 mmols) em ACN (40 mL), *N*¹-fenil-etano-1,2-diamina líquida (0,523 mL, 4,0 mmols) foi adicionada lentamente. A mistura reacional foi agitada a 70-80°C sob nitrogênio. Depois de 20 horas, a mistura reacional foi arrefecida, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi dividido entre EtOAc (120 mL) e NaHCO₃ a 0,1 M

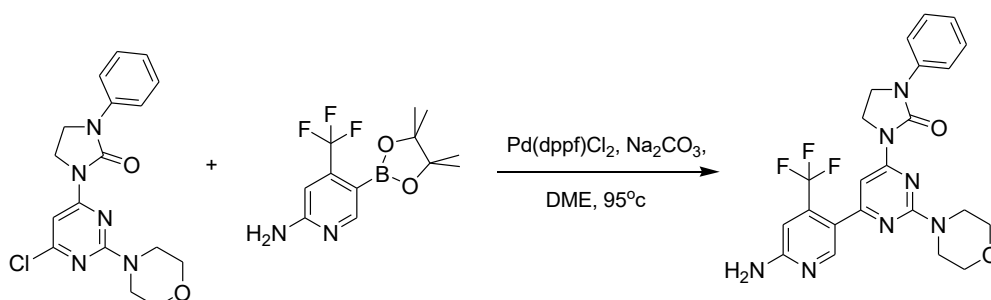
(50 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 a 0,1 M adicional (2x50 mL), salmoura (50 mL), secada, filtrada e concentrada para produzir N^1 -(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)- N^2 -feniletano-1,2-diamina, como um sólido esbranquiçado (1,29 g, 96%). LC/MS (m/z): 334,0 (MH^+), Tr 1,94 minuto.

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



[000340] Em uma solução de N^1 -(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)- N^2 -feniletano-1,2-diamina (100 mg, 0,3 mmol) em DCM (15 mL) a 0°C sob nitrogênio, uma solução de fosgênio em tolueno (1,89 M, 0,32 mL, 0,6 mmol) foi adicionada lentamente. Depois de 20 minutos, a reação foi permitida aquecer em TA. Depois de 18 horas, DIEA (0,42 mL, 2,4 mmols) foi adicionado e a solução de reação foi aquecida a 40 - 50°C durante 40 horas. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com 70% de EtOAc / hexano para produzir 1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona como um sólido branco (94 mg, 87%). LC/MS (m/z): 360,1 (MH^+), Tr 3,41 minutos.

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

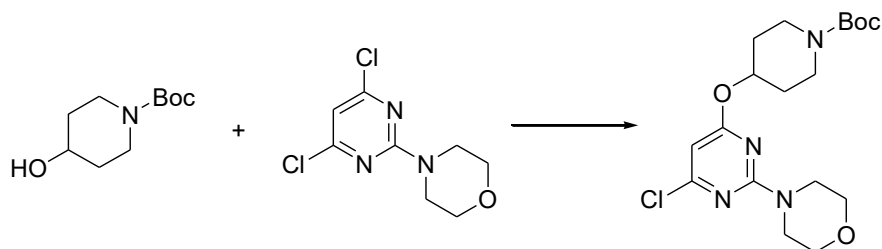


[000341] Em uma suspensão de 1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona (18 mg, 0,05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (preparada como descrito no Método 4; 18 mg, 0,06 mmol) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II) (3,2 mg, 0,004 mmol) em DME (1,2 mL), solução de carbonato de sódio aquosa a 2 M (0,4 mL, 0,8 mmol) foram adicionados sob argônio. A mistura reacional foi agitada a 95°C durante 5 horas. O produto bruto foi dividido entre EtOAc (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil) piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona como um pó amarelo-pálido (8,4 mg, 35% de rendimento total). LC/MS (m/z): 448,1 (MH^+), Tr 3,29 minutos.

Exemplo 19

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

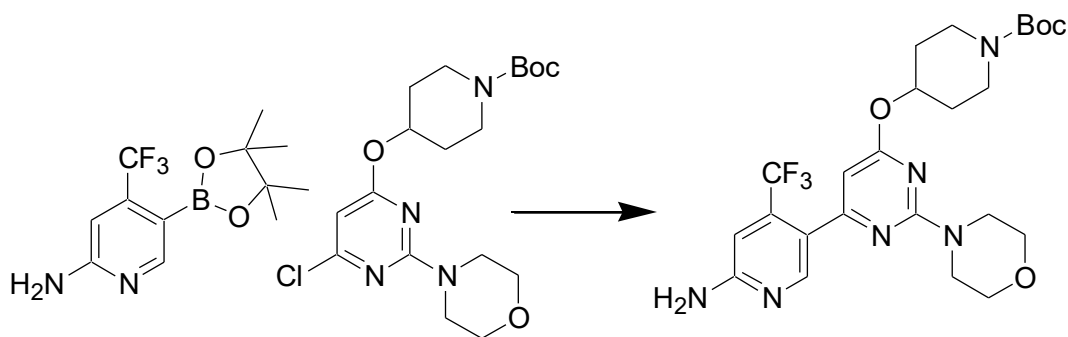
Etapa 1: Alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina



[000342] Em uma solução de N-Boc-4-hidroxipiperidina (2,58 g, 12,81 mmols) em tetraidrofurano a 0°C sob argônio, foi adicionado hidreto de sódio (60%, 512 mg, 12,81 mmols). Depois de agitar durante 20 minutos, uma solução de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (2,0 g, 8,54 mmols) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada através de uma seringa. A solução foi agitada durante 14 horas, assim como o banho de gelo foi aquecido em temperatura ambiente. Neste momento, a

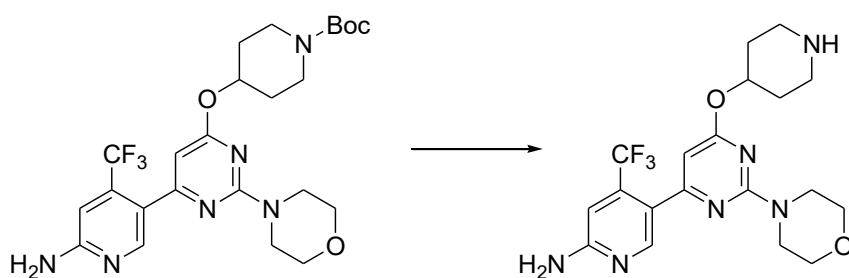
mistura reacional foi extinguida com água (2 mL), e foi dividida entre EtOAc (350 mL) e Na₂CO₃(sat.) (75 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 mL), secada em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de SiO₂ (15-20% de EtOAc em hexanos) para produzir 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila como um sólido branco (2,64 g, 77%). LCMS (*m/z*): 399,1 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): 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).

Etapa 2: Reação de Suzuki de 2-morfolino-4-alcóxi-substituído-6-cloropirimidina



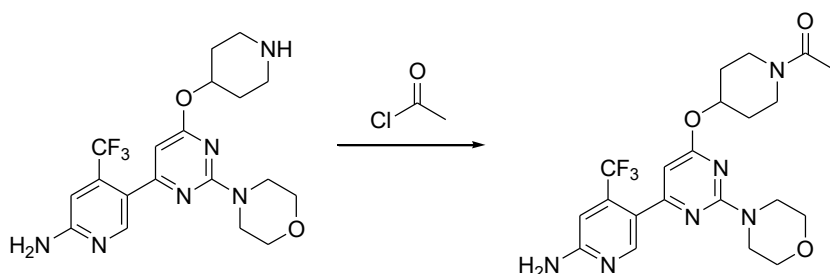
[000343] Uma mistura de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (250 mg, 0,63 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina-2-amina (preparada como no método 4, 325 mg, 1,13 mmol) e Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (25,6 mg, 0,031 mmol) em dimetoxietano/ Na₂CO₃ a 2 M (3:1, 8 mL), foi aquecida sob irradiação de microondas durante 15 minutos a 120°C. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc (200 mL) e Na₂CO₃(sat.) (50 mL), a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 mL), secada em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de SiO₂ (50-75% de EtOAc/hexanos) para produzir o produto como um sólido branco (207 mg, 63%). LCMS (*m/z*): 525,2 (MH⁺).

Etapa 3: Hidrólise de grupo de proteção N-Boc



[000344] Uma mistura de 4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (649 mg, 1,24 mmol) e HCl/dioxano a 4 M (15 mL, 60 mmols), foi permitida representar em temperatura ambiente durante 14 horas. Na remoção de voláteis em vácuo, dietiléter (50 mL) foi adicionado, o material foi sonicado e concentrado, produzindo o sal de bis HCl do produto desejado como um sólido esbranquiçado. LCMS (m/z): 425,1 (MH^+).

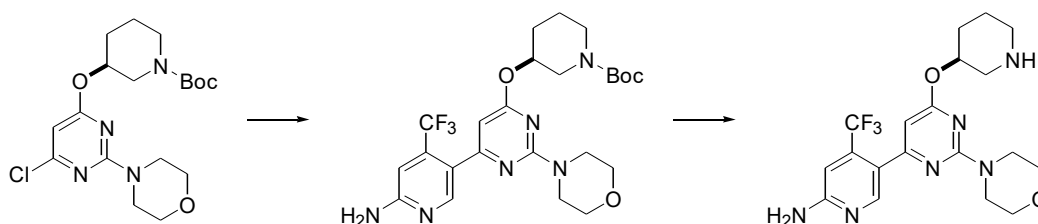
Etapa 4: Acilação



[000345] Em uma solução de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina em NMP, foram adicionados diisopropiletilamina (5 eq) e cloreto de acetila (1,5 eq). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida foi purificada diretamente por HPLC de fase reversa e liofilizada, produzindo o sal de TFA do produto. Alternativamente, depois da HPLC de fase reversa, a base livre do produto pode ser isolada depois da extração em EtOAc na basificação, seguida por secagem em Na_2SO_4 e remoção de voláteis em vácuo. LCMS (m/z): 467,1 (MH^+).

Exemplo 20

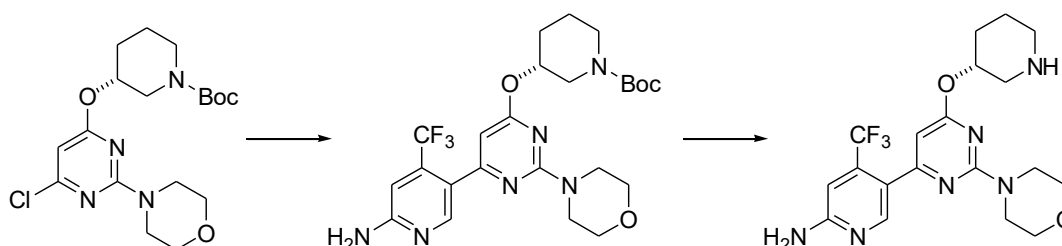
Preparação de 5-(6-((S)-piperidin-3-ilóxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



[000346] 3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila foi preparado como no Exemplo 19, Etapa 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (87%). LCMS (m/z): 399,1(MH⁺). O intermediário protegido por Boc foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19 e foi purificado por cromatografia de SiO₂ (30-60% de EtOAc/hexanos; 78%). LCMS (m/z): 526,0 (MH⁺). O composto do título foi preparado por clivagem do grupo de proteção N-Boc como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 425,1 (MH⁺).

Exemplo 21

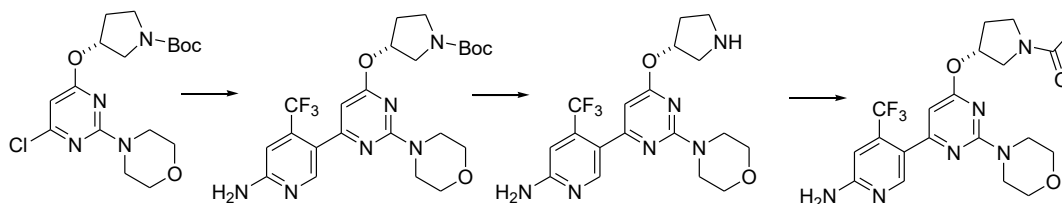
Preparação de 5-(6-((R)-piperidin-3-ilóxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



[000347] 3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila foi preparado como no Exemplo 19, Etapa 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (82%). LCMS (m/z): 399,1 (MH⁺). O intermediário protegido por Boc foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19 e foi purificado por cromatografia em sílica-gel (30-60% de EtOAc/hexanos, 54%). LCMS (m/z): 526,0 (MH⁺). O composto do título foi preparado por clivagem do grupo de proteção N-Boc como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 425,1 (MH⁺).

Exemplo 22

Preparação de 1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)pirrolidina-1-il)etanona

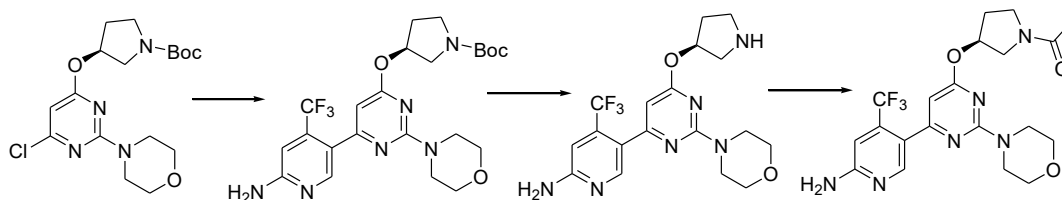


[000348] 3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila foi preparado como no Exemplo 19, Etapa 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (41%). LCMS (m/z): 385,0 (MH^+).

[000349] O intermediário protegido por Boc foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19 e foi purificado por HPLC de fase reversa e isolado como base livre depois de extração em EtOAc em basificação (71%). LCMS (m/z): 511,0 (MH^+). A clivagem do grupo de proteção N-Boc foi realizada como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 411,0 (MH^+). O composto do título foi preparado como na Etapa 4 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 453,1 (MH^+), Tr 2,18.

Exemplo 23

Preparação de 1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)pirrolidina-1-il)etanona

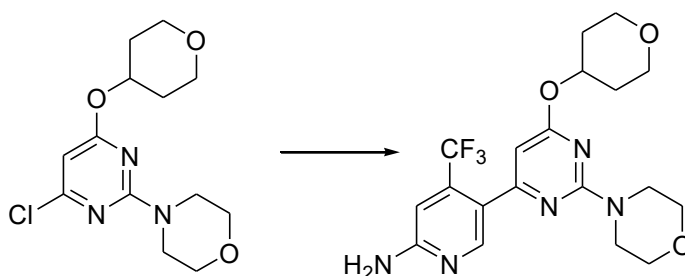


[000350] 3-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila foi preparado de acordo com o Exemplo 19, Etapa 1, para a alcoxilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (99%). LCMS (m/z): 385,0 (MH^+). O intermediário protegido por Boc foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19, purificado por HPLC de fase reversa e isolado como base livre

depois de extração em EtOAc em basificação (72%). LCMS (m/z): 511,0 (MH^+). O grupo de proteção N-Boc foi clivado como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 411,0 (MH^+). O composto do título foi preparado como na etapa 4 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 453,1 (MH^+), Tr 2,18.

Exemplo 24

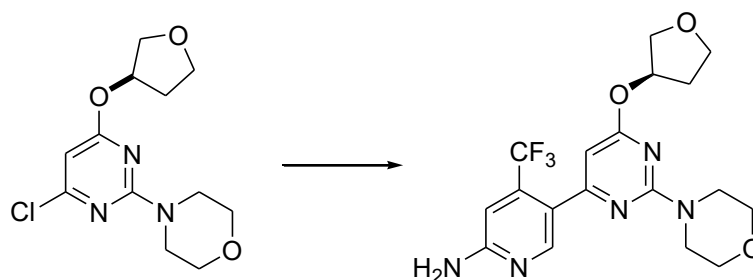
Preparação de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi) pirimidin-4-il)piridin-2-amina



[000351] 4-(4-Cloro-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)pirimidin-2-il)morfolina foi preparado de acordo com o Exemplo 19, Etapa 1, para a alcoilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina com 4-hidroxitetraidropirano (80%). LCMS (m/z): 300,1 (MH^+). O composto do título foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19. LC/MS (m/z): 426,1 (MH^+), Tr 2,26 minutos.

Exemplo 25

Preparação de 5-(6-((R)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

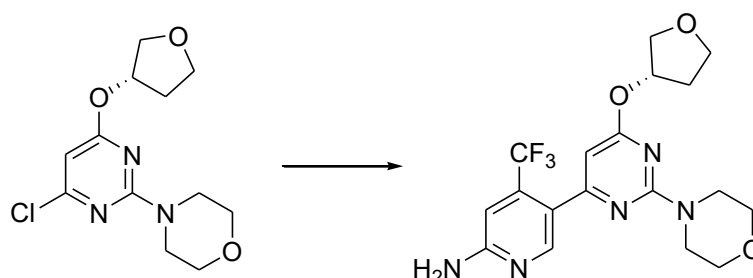


[000352] (R)-4-(4-Cloro-6-(tetraidrofuran-3-ilóxi)pirimidin-2-il)morfolina foi preparada de acordo com o Exemplo 19, Etapa 1, para a alcoilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina com (R)-3-

hidroxitetraidrofurano (81%). LCMS (m/z): 286,1 (MH^+). O composto do título foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19. LC/MS (m/z): 412,1 (MH^+).

Exemplo 26

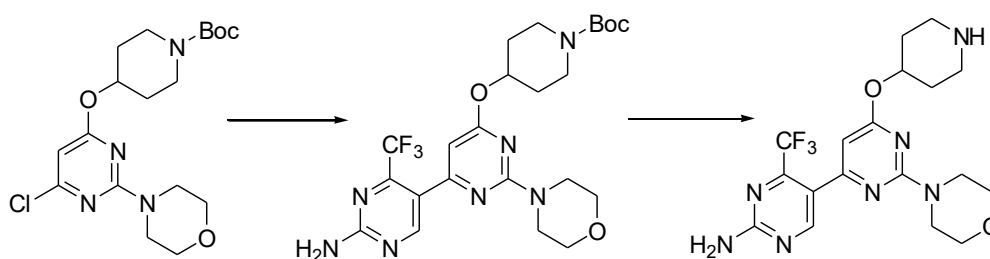
Preparação de 5-(6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



[000353] (S)-4-(4-Cloro-6-(tetraidrofuran-3-ilóxi)pirimidin-2-il)morfolina foi preparada de acordo com o Exemplo 19, Etapa 1, para alcoilação de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina com (S)-3-hidroxitetraidrofurano (85%). LCMS (m/z): 286,1 (MH^+). O composto do título foi preparado por reação de Suzuki como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19. LC/MS (m/z): 412,1 (MH^+).

Exemplo 27

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

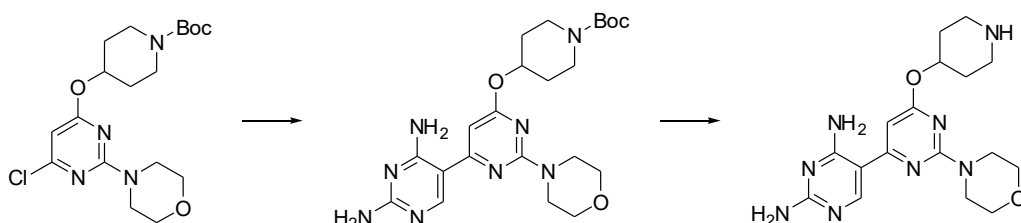


[000354] 4-(6-(2-Amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila foi preparado por reação de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19, com 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidina-2-ilamina (preparada como no Método 5). O

produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (30-50% de EtOAc/hexanos) (63%). LCMS (m/z): 526,0 (MH^+). O composto do título foi preparado por clivagem do grupo de proteção N-Boc como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 426,0 (MH^+).

Exemplo 28

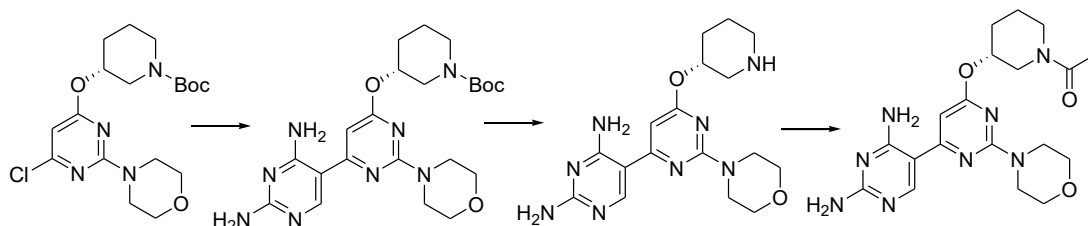
Preparação de 5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina



[000355] 4-(6-(2,4-Diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila foi preparado por reação de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19, com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diamina (preparada como no Método 7). O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa e isolado como a base livre depois de extração em EtOAc em basificação (70%). LCMS (m/z): 473,1 (MH^+). O composto do título foi preparado por clivagem do grupo de proteção N-Boc como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 373,0 (MH^+).

Exemplo 29

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

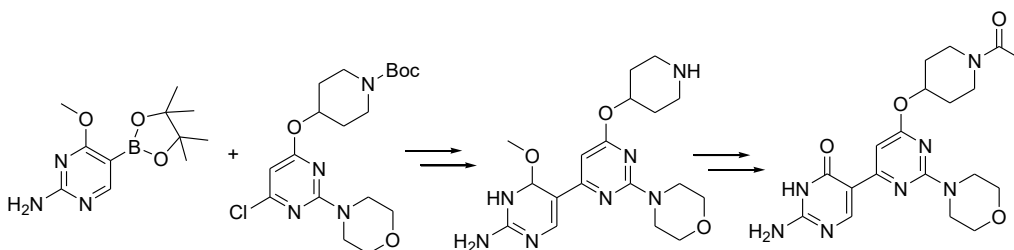


[000356] 3-(6-(2,4-Diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi) piperidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-butila foi preparado por reação de

Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato, como mostrado na Etapa 2 do Exemplo 19, com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diamina. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa e isolado como a base livre depois de extração em EtOAc em basificação (77%). LCMS (m/z): 473,1 (MH^+). O grupo de proteção N-Boc foi clivado como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 373,0 (MH^+). O composto do título foi sintetizado como mostrado em etapa 4 do Exemplo 19. LCMS (m/z): 460,1 (MH^+), Tr 2,51.

Exemplo 30

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

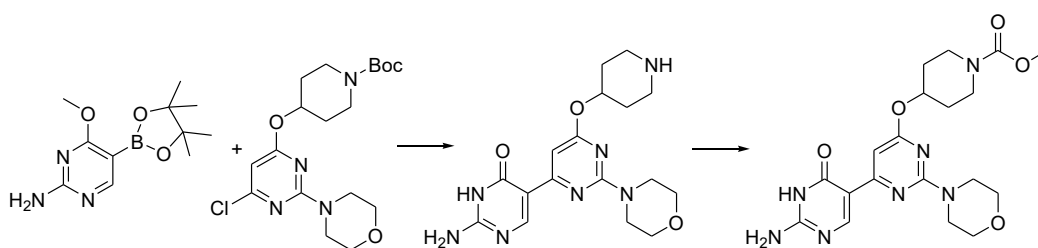


[000357] Uma mistura de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,26 mmol), de éster de boronato de 4-metóxi-2-aminopirimidila (preparada como no Método 8, 630 mg, 2,51 mmols) e de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (51 mg, 0,063 mmol) em dimetoxietano e Na₂CO₃ a 2 M (3:1, 12 mL), foi aquecida sob irradiação de microondas durante 15 minutos a 120°C. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc (200 mL) e Na₂CO_{3(sat.)} (50 mL), a camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (50 mL). As camadas aquosas combinadas foram também extraídas com EtOAc (2x100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. A este material foram adicionados HCl/dioxano a 4 M (20 mL) para remover o grupo Boc. Depois de repousar durante 12 horas, os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (200 mL) e NaOH a 1H (50 mL). Na

separação, a camada aquosa foi também extraída com CH₂Cl₂ (200 mL) e em seguida CHCl₃ (2x150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas produzindo 1,6-diidro-6-metóxi-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (464 mg). O composto bruto e a morfolina (0,9 mL, 10,45 mmols) em NMP (10 mL) foram aquecidos sob irradiação de microondas durante 15 minutos a 200°C para converter a metoxipirimidina em pirimidona. Morfolina adicional (0,9 mL, 10,45 mmols) foi adicionada e a solução foi aquecida sob irradiação de microondas durante 15 minutos e em seguida 10 minutos a 200°C. Ao resfriar, o material foi purificado diretamente por HPLC de fase reversa. Depois de liofilização, o sal de bis TFA do 2-amino-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona foi isolado como um sólido esbranquiçado (325 mg, 45%). LCMS (*m/z*): 374,1 (MH⁺). O composto do título foi preparado por acilação do grupo amino secundário como mostrado no Exemplo 19, etapa 4. LCMS (*m/z*): 416,0 (MH⁺), Tr 1,67.

Exemplo 31

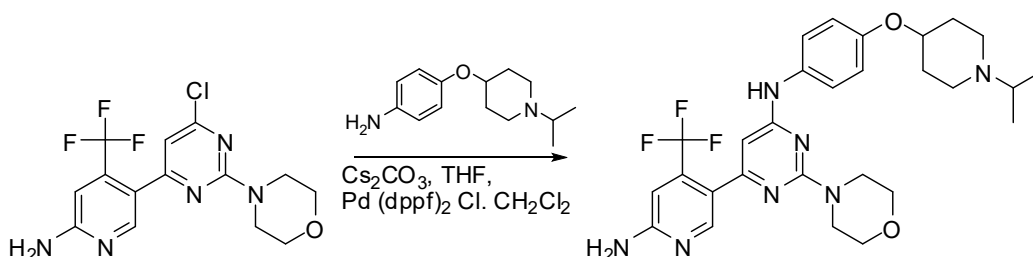
Preparação de 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



[000358] O composto do título foi preparado como no Exemplo 30, exceto utilizando-se cloroformiato de metila em lugar de cloreto de acetila na última etapa. LCMS (*m/z*): 432,0 (MH⁺), Tr 2,05.

Exemplo 32

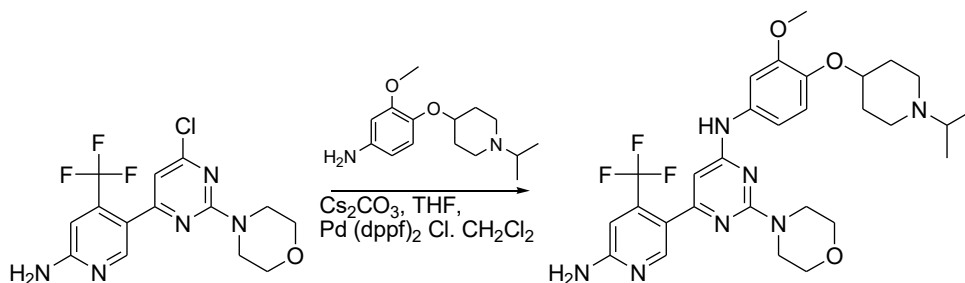
Preparação de 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina



[000359] Em um vaso de pressão de vidro, Pd(OAc)₂ (5,0 mg, 0,022 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 em 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 por 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi) anilina (37,0 mg, 0,16 mmol). O vaso de pressão de vidro foi selado, agitado e aquecido em microondas sob irradiação a 110°C durante 10 minutos. A mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina (3,0 mg, 5%). LC/MS (*m/z*): 558,3(MH⁺), Tr 1,90 minuto.

Exemplo 33

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

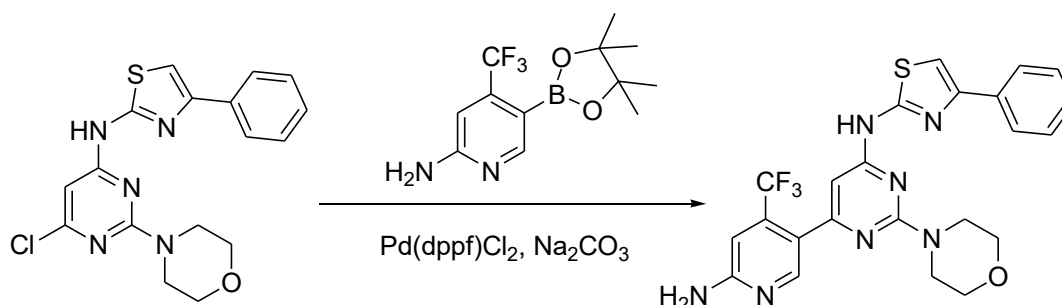


[000360] Em um vaso de pressão de vidro, Pd(OAc)₂ (5,0 mg, 0,022 mmol), BINAP (17,0 mg, 0,028 mmol), carbonato de césio (72,0 mg, 0,22 mmol) e THF (2,0 mL) foram misturados e agitados em temperatura ambiente durante 1-3 minutos. À mistura resultante foi adicionada 5-(6-

cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,11 mmol) seguida por 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)-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 reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa para produzir 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina (6,6 mg, 10%). LC/MS (m/z): 588,3(MH⁺), Tr 1,92 minuto.

Exemplo 34

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

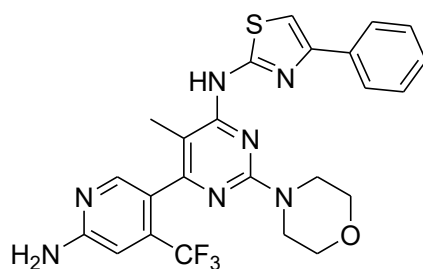


[000361] Uma solução de N-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina (15 mg, 0,040 mmol), de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (23 mg, 0,080 mmol) e de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (6,6 mg, 0,0080 mmol) em 0,5 mL de 1,4-dioxano e 0,05 mL de carbonato de sódio aq., a 2 M foi aquecida no microondas a 120°C durante 600 segundos. O produto bruto foi purificado por HPLC fase reversa prep. para produzir N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina. LC/MS (m/z): 500 (MH⁺), Tr 2,46 minutos.

Exemplo 35

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

169/247



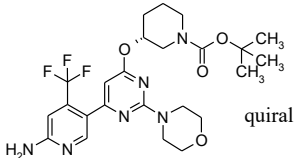
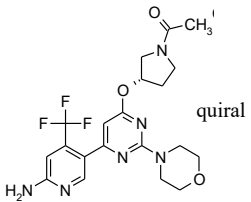
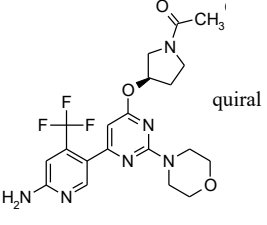
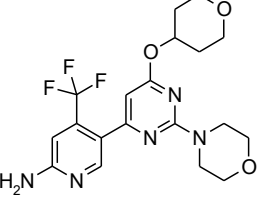
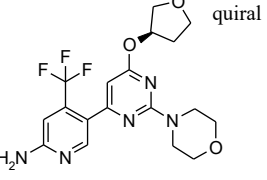
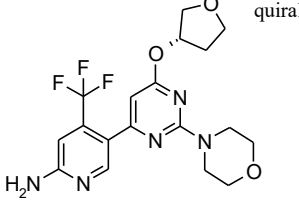
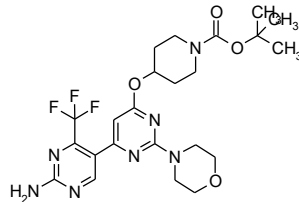
[000362] N-(6-(6-Amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina foi preparada de acordo com o Exemplo 35. LC/MS (m/z): 514 (MH^+), Tr 2,62 minutos.

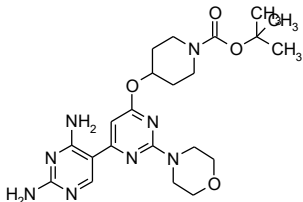
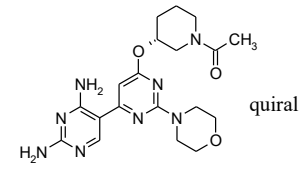
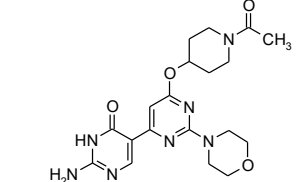
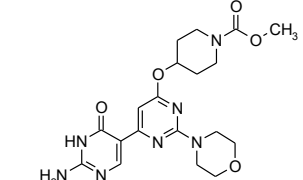
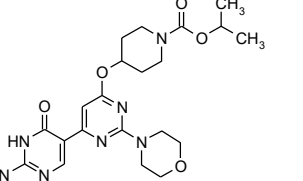
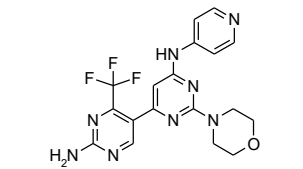
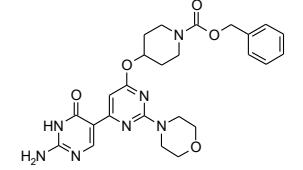
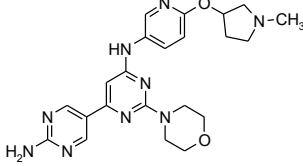
TABELA 1

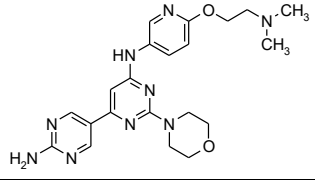
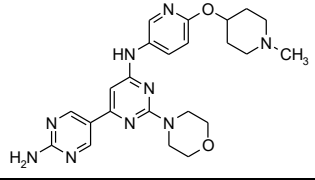
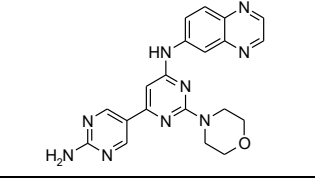
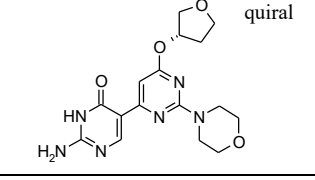
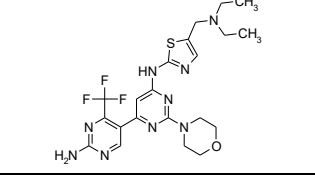
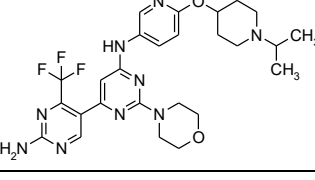
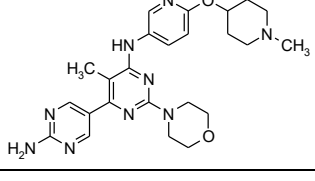
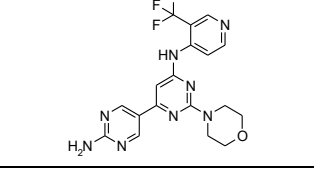
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
1		401,4, 2,00		++++	++++	++++
2		380,1, 1,82	9,67 L	++++	N/D	N/D
3		428,2, 2,09	11,50 L	++++	++++	++++
4		418,0	1,99	++++	++++	++++
5		425,0	11,16 L	++++	+++	++++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
6		372,2	8,74 L	++++	N/D	+++
7		431,2, 2,03	11,11 L	++++	++++	++++
8		352,1, 1,83	7,96 L	++++	++++	++++
9		435,2, 1,52	6,45 L	++++	++++	++++
10		411,3, 1,88		++++	++++	++++
11		559,2, 1,92		++++	++++	++++
12		509,0, 1,72	1,98	++++	++++	+++

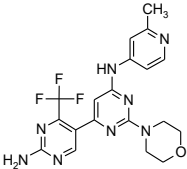
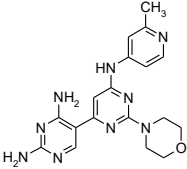
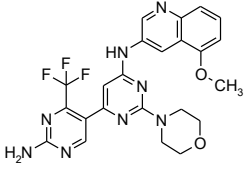
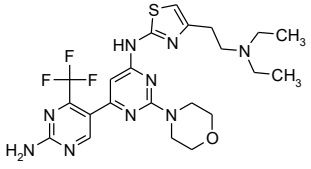
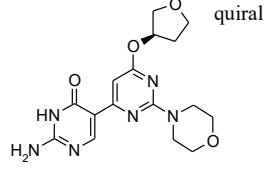
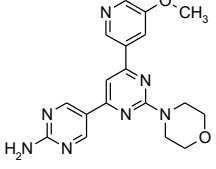
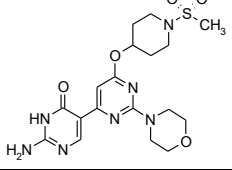
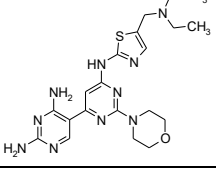
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
13		523,1, 2,02	2,11	++++	++++	+++
14		332,2	7,50 L	++++	N/D	+++
15		420,1	13,14 L	++++	++++	++++
16		330,2	10,83 L	++++	N/D	+++
17		423,1	2,57	++++	N/D	+++
18		486	3,23	++++	N/D	+++
19		467,1, 2,36		++++	N/D	+++
20		525,0, 3,42		++++	N/D	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
21	 quiral	525,0, 3,42		++++	N/D	N/D
22	 quiral	453,1, 2,18		++++	N/D	+++
23	 quiral	453,1, 2,18		++++	N/D	N/D
24		426,1, 2,26	2,54	++++	++++	++++
25	 quiral	412,1, 2,47		++++	++++	+++
26	 quiral	412,1, 2,19	2,47, (12,34)	++++	N/D	+++
27		526,0, 4,30		++++	++++	++++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
28		473,1, 3,02		++++	++++	++++
29	 quiral	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		++++	++++	++++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
36		438,1, 1,61		++++	++++	++++
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	++++	++++	++++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
44		351,1	8,23 L	++++	++++	++++
45		375,0, 2,11	2,41	++++	++++	+++
46		401,1, 1,70	1,70	++++	++++	++++
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	++++	++++	++++

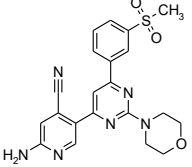
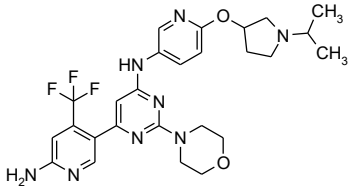
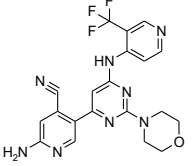
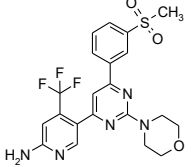
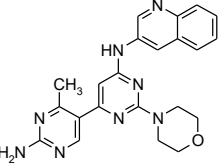
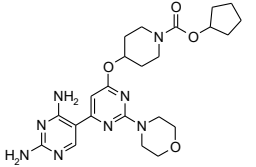
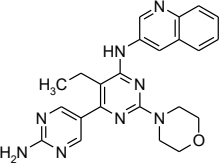
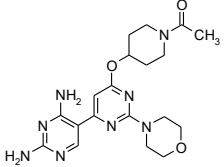
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
52		433,0, 2,30		++++	++++	++++
53		380,1, 1,65		++++	++++	++++
54		498,9, 2,55		++++	++++	++++
55		524,1, 2,10	2,37	++++	++++	++++
56		361,0, 1,45	1,64, (8,18)	++++	++++	++++
57		366,1, 1,85	1,95	++++	++++	++++
58		452,0, 1,65		++++	++++	++++
59		457,2, 1,72	1,71	++++	++++	++++

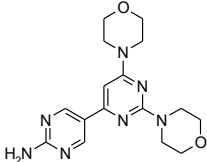
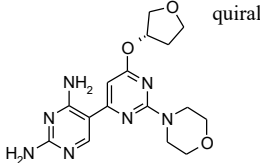
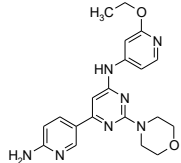
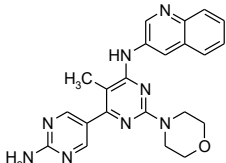
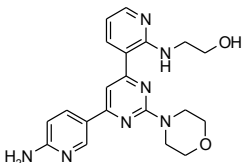
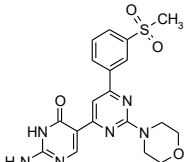
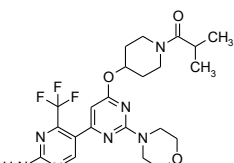
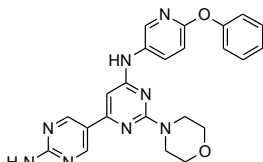
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
60		431,2, 1,95	10,48 L	++++	++++	++++
61		447,4, 2,85		++++	++++	++++
62		532,0, 1,85		++++	++++	++++
63		431,2, 2,43		++++	++++	++++
64		444,4, 1,66		++++	++++	++++
65		392,3, 2,55		++++	++++	++++
66		427,1, 3,21		++++	++++	+++
67		408,1, 1,98	2,16	++++	++++	++++

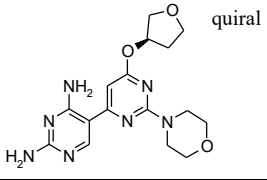
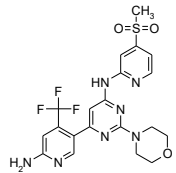
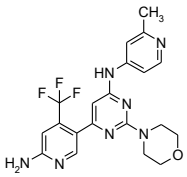
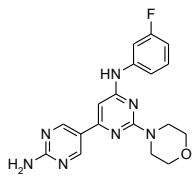
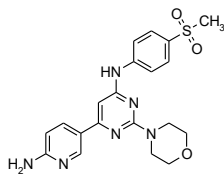
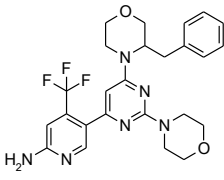
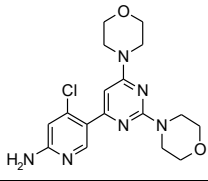
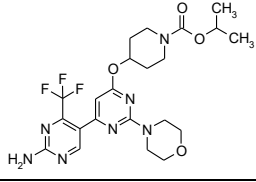
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
68		507,2, 1,79	1,78	++++	++++	++++
69		496,9, 2,40	3,39, (16,57)	++++	++++	++++
70		484,0, 3,36		++++	++++	++++
71		396,3, 2,32		++++	++++	++++
72		443,2, 2,45		++++	++++	+++
73		396,1, 1,58	1,89, (9,53)	++++	++++	+++
74		504,0, 3,19		++++	++++	++++
75		431,2, 2,38		++++	++++	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
76		359,1, 1,42		++++	++++	+++
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		++++	++++	+++

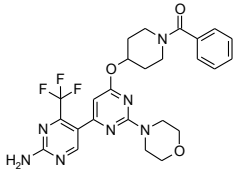
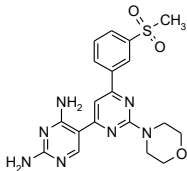
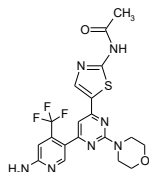
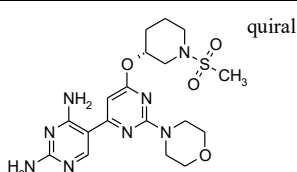
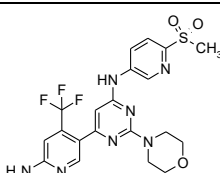
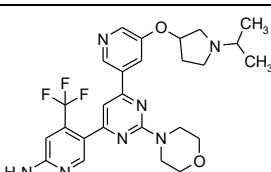
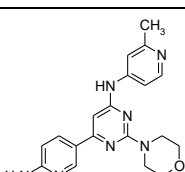
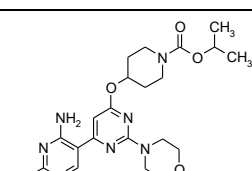
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
84		374,1, 2,13		++++	++++	++++
85		412,0, 2,03		++++	++++	++++
86		545,6, 1,78		++++	++++	++++
87		368,1, 2,05	2,26	++++	++++	+++
88		502,1, 1,89	1,95	++++	++++	+++
89		451,1, 2,30		++++	++++	++++
90		496	2,29	++++	++++	++++
91		381,4, 1,95		++++	++++	++++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
92		437,1, 2,33	2,8	++++	++++	+++
93		545,6, 1,78		++++	++++	+++
94		443,1	2,07	++++	++++	++++
95		480,4, 2,13	2,85, (14,41)	++++	++++	+++
96		415,3, 1,90		++++	++++	++++
97		485,1, 3,04		++++	++++	+++
98		429,2	8,99 L	++++	++++	++++
99		415,1, 1,97		++++	++++	+++

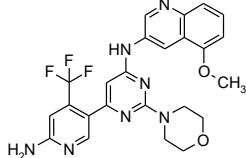
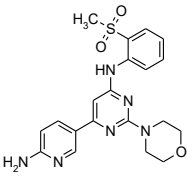
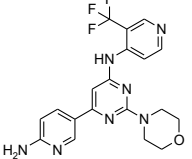
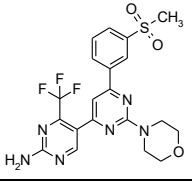
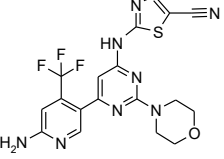
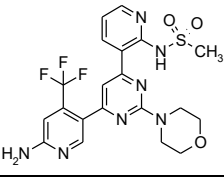
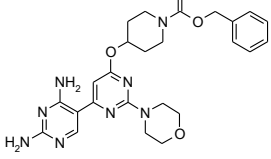
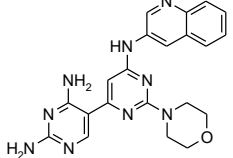
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
100		344,1	7,58 L	++++	++++	++++
101		360,1, 2,05		++++	++++	+++
102		394,2, 1,85	1,92	++++	++++	++++
103		415,3, 1,68		++++	++++	++++
104		394,4, 1,62		++++	++++	+++
105		428,9, 1,72	2,25, (10,78)	++++	++++	++++
106		496,0, 3,28		++++	++++	++++
107		443,4, 2,70		++++	++++	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
108	 quiral	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		++++	++++	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	++++	++++	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
124		530,0, 3,53		++++	++++	++++
125		428,0, 2,38		++++	++++	++++
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		++++	++++	++++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	++++	++++	++++
136		453,0, 2,29	2,76	++++	++++	++++
137		443,2, 2,38		++++	++++	+++
138		409,0, 2,95		++++	++++	+++
139		427,1	2,03	++++	++++	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	++++	++++	+++
146		507,2, 3,12		++++	++++	++++
147		416,0, 1,98		++++	++++	++++

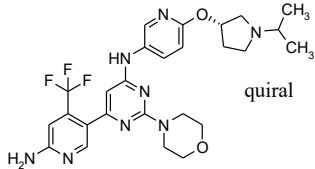
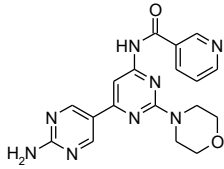
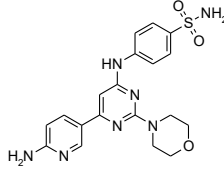
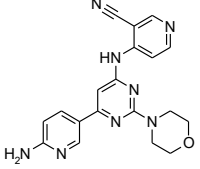
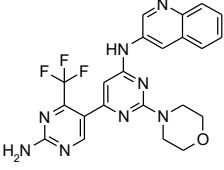
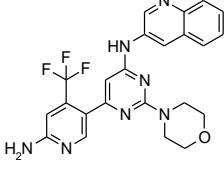
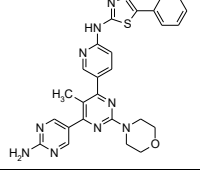
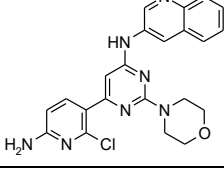
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
148		380,1	1,78	++++	++++	++
149		478,9, 1,75		++++	++++	+++
150		517,5, 1,78		++++	++++	++++
151		449,0, 2,42		++++	++++	+++
152		375,0	2,22	++++	++++	+++
153		486,4, 2,12		++++	++++	++++
154		445,3, 2,02		++++	++++	++++
155		384,0, 2,04	2,28	++++	++++	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	++++	++++	+++

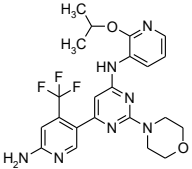
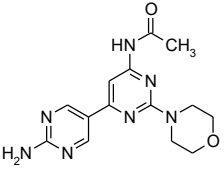
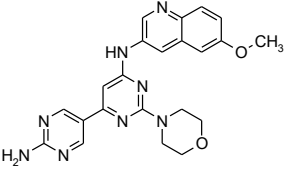
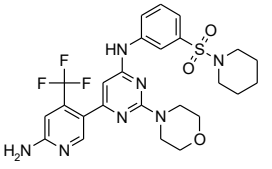
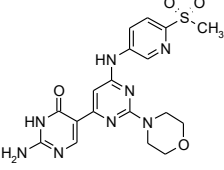
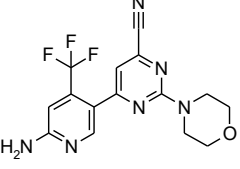
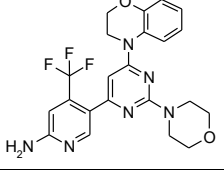
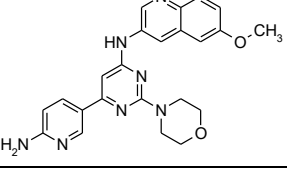
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
164		475,9, 2,69		++++	++++	++++
165		445,9, 1,95	2,57, (12,84)	++++	++++	++++
166		392,1	1,62	++++	++++	+++
167		459,2, 2,71		++++	++++	+++
168		389,1	2,38	++++	++++	++++
169		418,3, 1,70	2,16, (10,66)	++++	++++	++++
170		462,9, 2,41		++++	++++	++++
171		498,1	1,92	++++	++++	++++

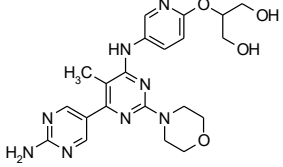
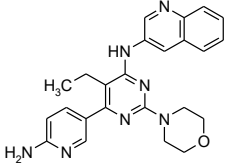
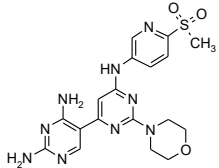
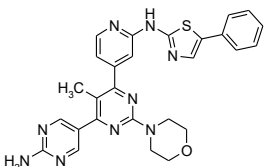
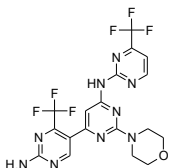
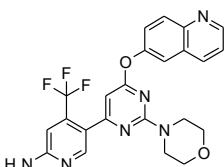
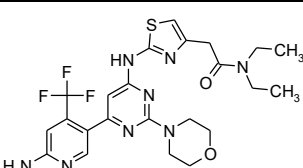
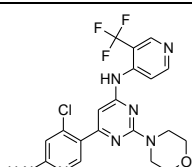
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
172		391,2	2,62	++++	++++	+++
173		495,0	2,32	++++	++++	+++
174		391,1	2,14	++++	++++	+++
175		434,3, 1,95		++++	++++	++++
176		560,0, 4,28		++++	++++	+++
177		445,3, 1,79		++++	++++	++++
178		462,0, 1,98	2,19	++++	++++	+++
179		374,0, 2,16	2,48	++++	++++	+++

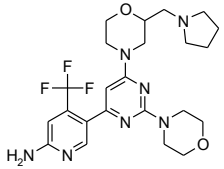
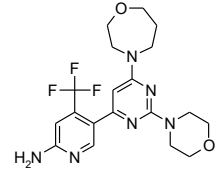
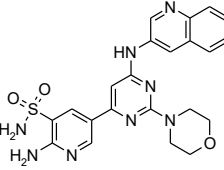
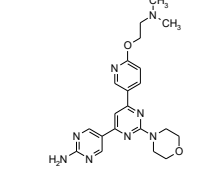
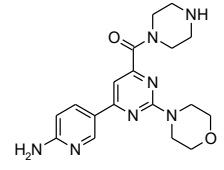
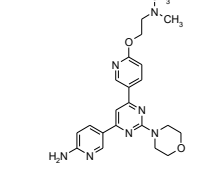
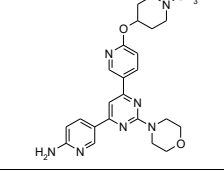
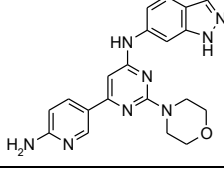
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
180		434,1	2,4	++++	++++	+++
181		513,1, 1,76	1,72	++++	++++	++++
182		497,2, 1,90	9,89 L	++++	++++	++++
183		400,4, 2,03		++++	++++	++++
184		350,1	7,65 L	++++	++++	++++
185		429,4, 1,67		++++	++++	++++
186		485,1, 2,91		++++	++++	+++
187		428,1	2,17	++++	++++	+++

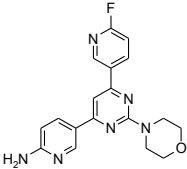
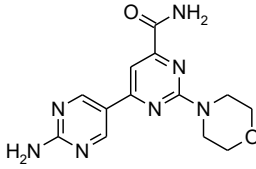
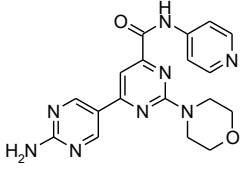
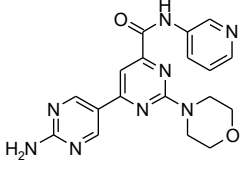
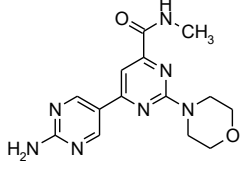
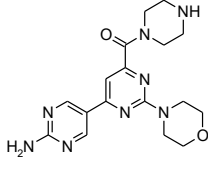
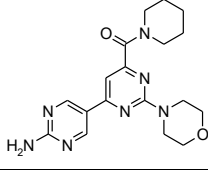
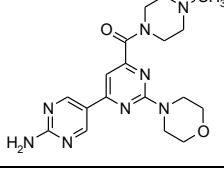
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
188	 quiral	545,2, 1,84	1,89	++++	++++	+++
189		379,4, 1,42		++++	++++	+++
190		428,1	1,85	++++	++++	+++
191		375,1, 1,75	1,74	++++	++++	+++
192		469,4, 2,44		++++	++++	++++
193		468,4, 2,26		++++	++++	++++
194		524,5, 2,44	3,44	++++	++++	+++
195		434,3, 2,06		++++	++++	++++

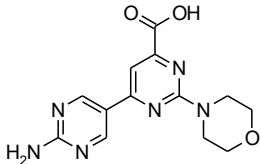
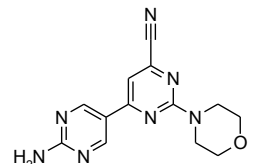
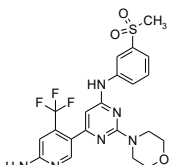
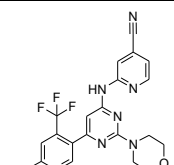
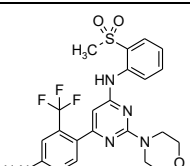
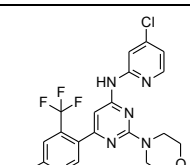
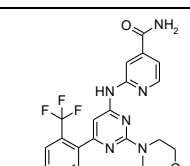
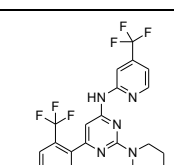
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
196		368,1, 1,69	1,63	++++	++++	++++
197		392,1	1,68	++++	++++	+++
198		437,2, 1,60	1,45	++++	++++	N/D
199		448,4, 2,24		++++	++++	+++
200		430,1, 1,84	9,55 L	++++	++++	++++
201		414,1, 1,85	9,53 L	++++	++++	++++
202		418,3	2,16	++++	++++	++++
203		490,1, 1,85	1,83	++++	++++	+++

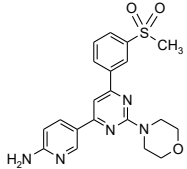
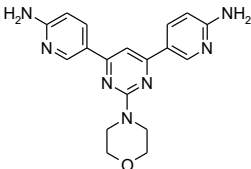
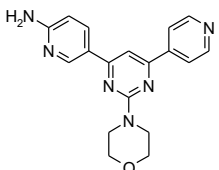
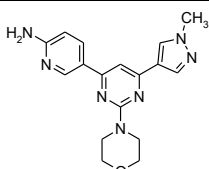
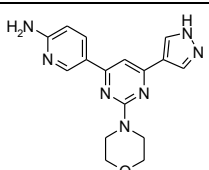
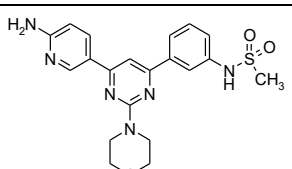
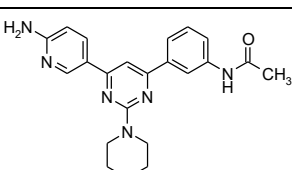
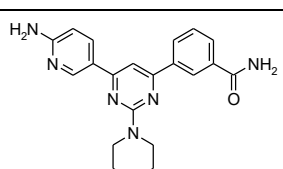
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
204		476,1, 2,42	2,86	++++	++++	++
205		316,2, 1,45		++++	++++	+++
206		431,0, 1,91	2,16	++++	++++	++++
207		564,1	3,08	++++	+++	++++
208		445,0, 1,50	1,78, (8,91)	++++	+++	++
209		351,0, 2,12	2,88, (14,36)	++++	+++	+++
210		459,4, 2,80		++++	+++	+++
211		430,2, 2,02	2,14	++++	+++	++++

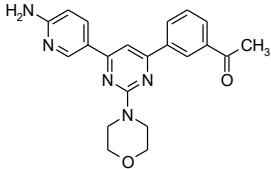
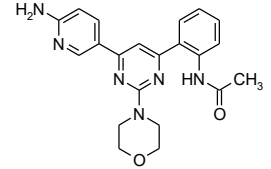
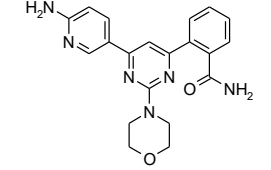
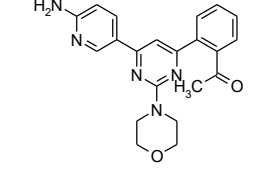
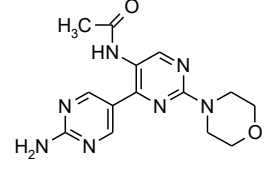
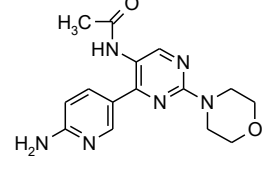
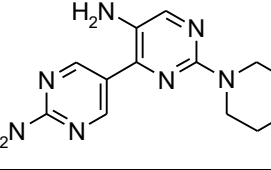
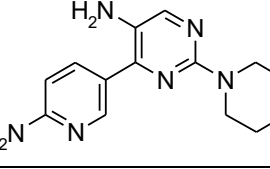
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
212		455,5, 1,53		++++	+++	++
213		428,2, 1,74	8,55 L	++++	+++	++++
214		444,0, 2,06		++++	+++	++
215		524,5, 2,44	3,36	++++	+++	+++
216		487,9, 3,60		++++	N/D	+++
217		469,1, 2,01	2,13	++++	N/D	+++
218		537,1, 2,27	2,53	++++	N/D	+++
219		452,0, 1,85	1,89	++++	N/D	+++

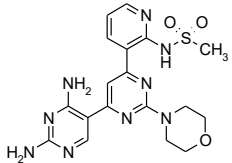
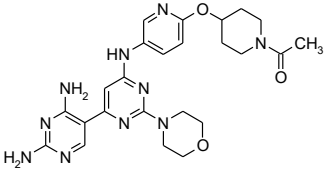
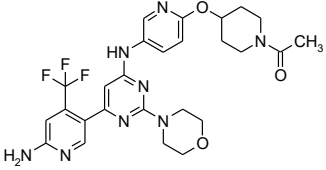
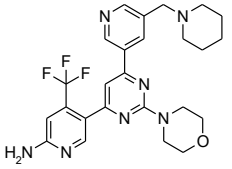
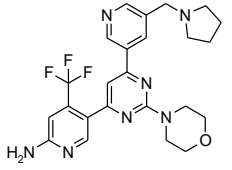
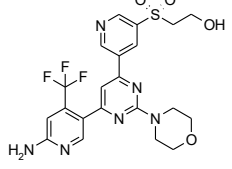
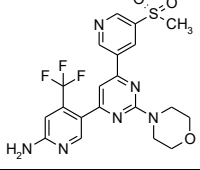
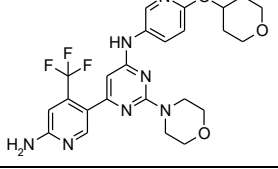
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
220		494,1, 1,67	1,59	+++	N/D	++
221		425,0, 1,66	1,98	++++	N/D	+++
222		479,1, 1,98	2,20	+++	N/D	N/D
223		423,2, 1,83	1,99	++++	N/D	+++
224		370,3, 1,25	1,39	+++	N/D	N/D
225		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	+++

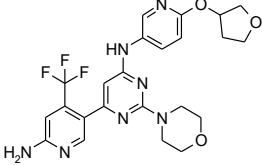
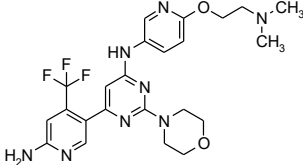
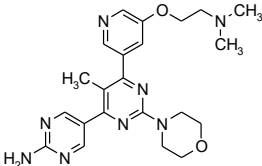
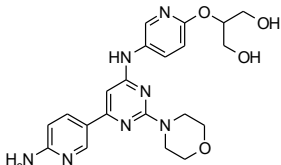
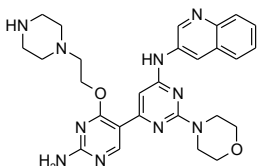
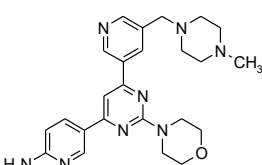
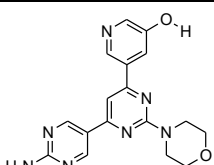
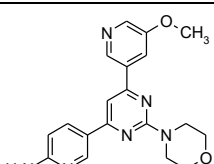
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
228		353,1, 2,25	2,55	++++	N/D	N/D
229		302,1, 1,68	1,74	++++	N/D	N/D
230		379,1, 1,73	1,74	++++	N/D	+++
231		379,1, 1,75	1,78	++++	N/D	+++
232		316,1, 1,84	2,24	++++	N/D	++
233		371,2, 1,49	1,39	++++	N/D	+++
234		370,0, 2,12	2,37	++++	N/D	++
235		385,2, 1,50	1,40	++++	N/D	+++

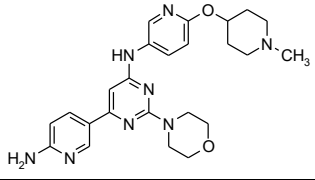
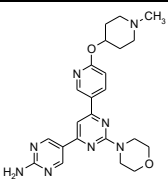
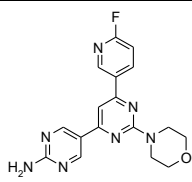
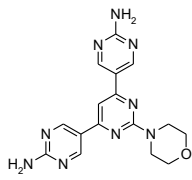
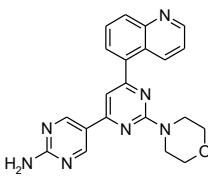
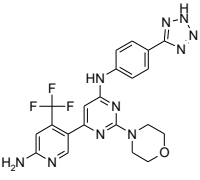
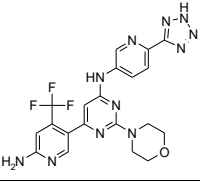
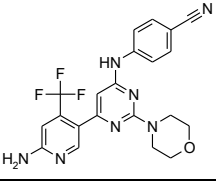
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
236		303,1, 1,65	1,70	++++	N/D	N/D
237		284,1, 2,12	2,56	++++	N/D	+++
238		495,0	2,3	++++	N/D	+++
239		443,1	2,63	++++	N/D	+++
240		495, 2,20	3,29	++++	N/D	N/D
241		452,0	2,57	++++	N/D	+++
242		461,1	1,85	++++	N/D	+++
243		486, 2,01	2,26	++++	N/D	N/D

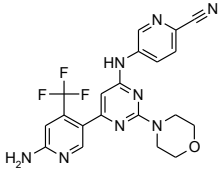
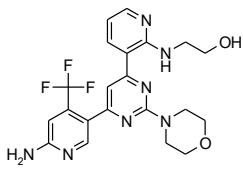
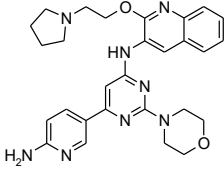
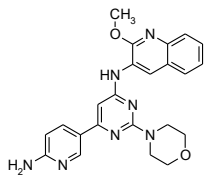
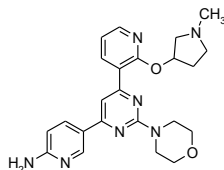
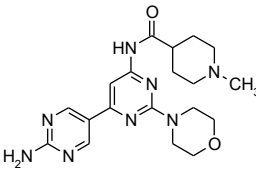
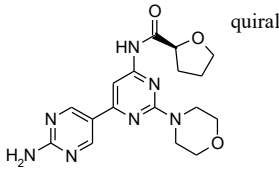
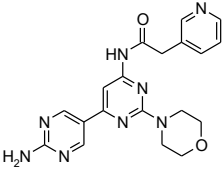
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
244		413, 2,13	2,41	++++	N/D	+++
245		350, 1,72	1,66	++++	N/D	+++
246		335, 1,66	1,57	++++	N/D	+++
247		338, 1,92	2,02	++++	N/D	+++
248		324, 1,79	1,82	++++	N/D	+++
249		427, 2,15	2,40	++++	N/D	+++
250		391, 2,07	2,30	++++	N/D	+++
251		377, 1,98	2,14	++++	N/D	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
252		376, 2,31	2,66	++++	N/D	+++
253		391, 2,13	2,56	++++	N/D	+++
254		377, 1,76	1,81	++++	N/D	++
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	++

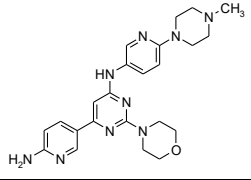
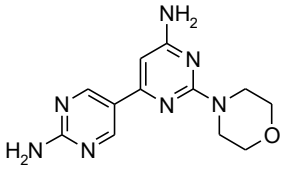
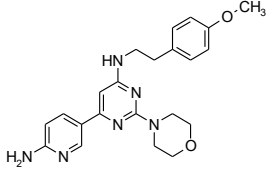
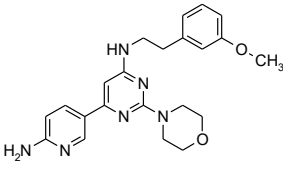
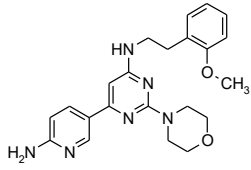
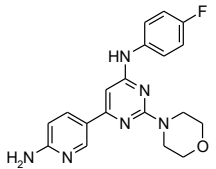
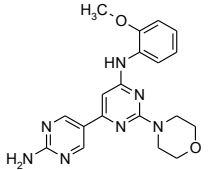
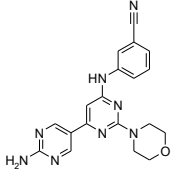
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
260		444,1, 2,02	2,24	++++	N/D	+++
261		507,2, 1,92	1,98	++++	N/D	+++
262		559,2, 2,07	2,25	++++	N/D	+++
263		500,2, 1,66	2,03	++++	N/D	+++
264		486,1, 1,61	1,94	++++	N/D	+++
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	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	+++
275		365,2, 1,88	1,90	++++	N/D	+++

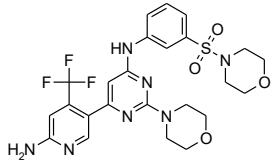
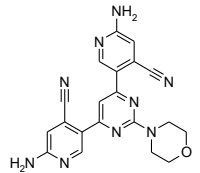
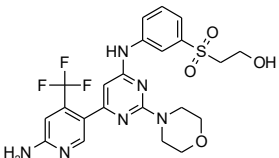
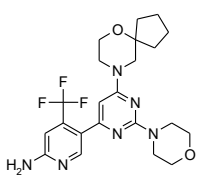
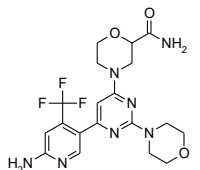
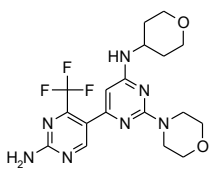
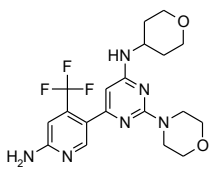
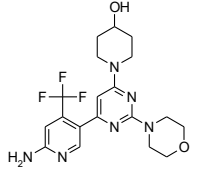
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
276		463,3, 1,72		++++	N/D	+++
277		449,2, 2,00	2,11	++++	N/D	+++
278		354,2, 2,32	2,12	++++	N/D	++++
279		352,1, 1,81	1,48	++++	N/D	++++
280		386,1, 1,83	1,91	++++	N/D	+++
281		485,1, 2,17		++++	N/D	++
282		486,0, 1,69		++++	N/D	++
283		442,0, 2,02		++++	N/D	+++

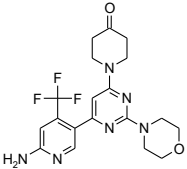
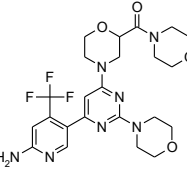
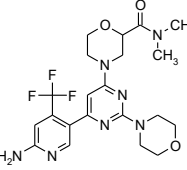
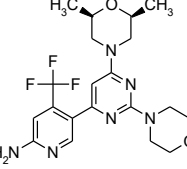
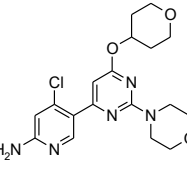
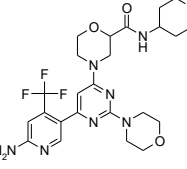
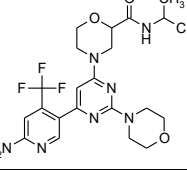
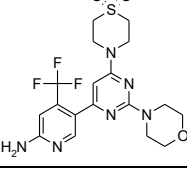
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
284		443,1, 2,22		++++	N/D	+++
285		462,1, 1,95		++++	N/D	+++
286		513,1, 2,46		+++	N/D	N/D
287		430,1, 2,98		++++	N/D	+++
288		434,4, 1,97		+++	N/D	N/D
289		399,4, 1,50		++++	N/D	+++
290		372,3, 1,74		++++	N/D	+++
291		393,4, 1,32		++++	N/D	++

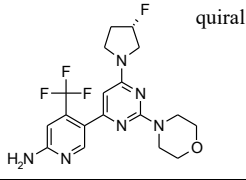
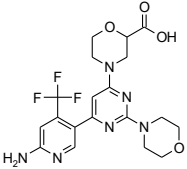
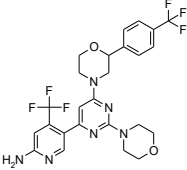
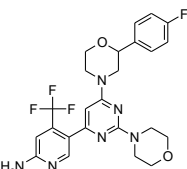
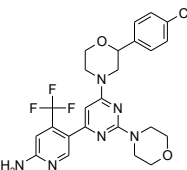
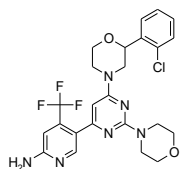
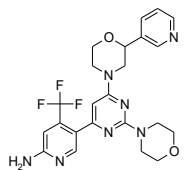
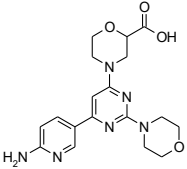
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
292		357,2, 1,78		+++	N/D	N/D
293		371,4, 1,68		+++	N/D	N/D
294		367,3, 1,65		++++	N/D	+++
295		367,2, 2,17		++++	N/D	+++
296		356,3, 1,22		+++	N/D	N/D
297		378,4, 1,72		++++	N/D	N/D
298		383,4, 2,69		++++	N/D	N/D
299		434,5, 1,41		++++	N/D	+++

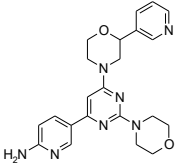
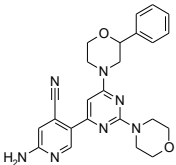
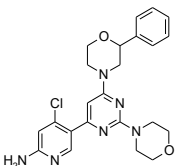
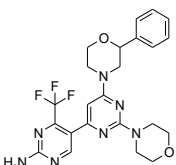
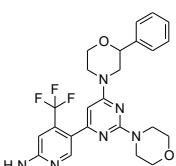
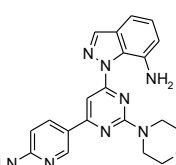
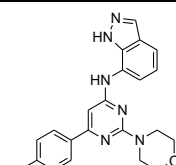
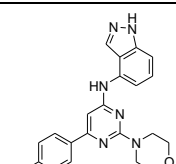
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
300		448,4, 1,44		++++	N/D	+++
301		274,2, 0,46		++++	N/D	++
302		407,2, 2,04	3,73	+++	N/D	++
303		407,2, 2,02	3,77	++++	N/D	+++
304		407,1; 2,10	2,25	++++	N/D	++
305		367,0; 2,07	2,28	++++	N/D	+++
306		380,1; 2,07	2,29	++++	N/D	+++
307		375,0; 2,09	2,39	++++	N/D	+++

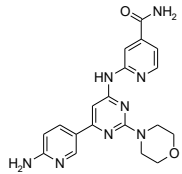
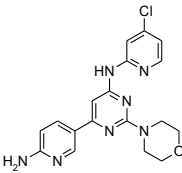
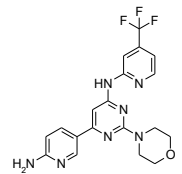
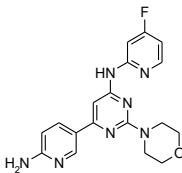
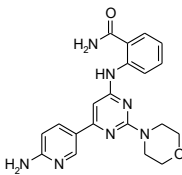
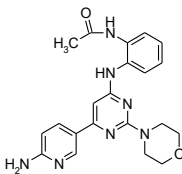
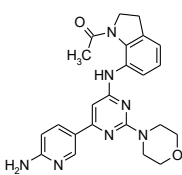
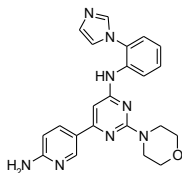
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
308		380,1; 2,07	2,32	++++	N/D	+++
309		326,1, 1,79	2,99	++++	N/D	N/D
310		325,0, 1,51	1,88	++++	N/D	N/D
311		460,1, 1,96	2,09	++++	N/D	++++
312		445,1, 2,30	2,7	++++	N/D	N/D
313		429,1	2,32	++++	N/D	++
314		516,1	1,78	++++	N/D	++
315		579,1	2,09	++++	N/D	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
324		423,0, 1,82	1,79	++++	N/D	+++
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	++

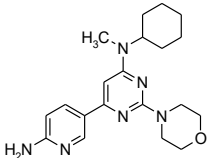
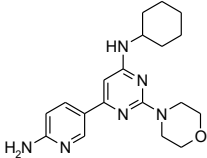
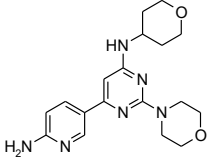
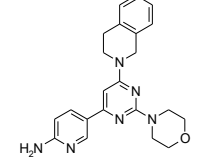
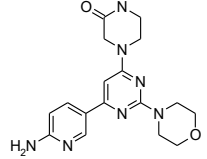
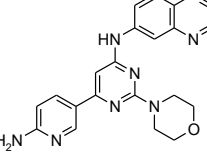
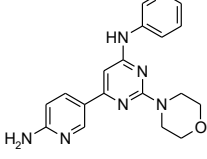
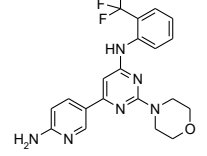
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
332	 quiral	413,1, 2,04	2,21	++++	N/D	++++
333		455,1, 1,77	1,79	++++	N/D	++
334		555,1, 2,76	3,36	++++	N/D	+++
335		505,1	2,94	++++	N/D	+++
336		521,1, 2,66	3,18	++++	N/D	+++
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

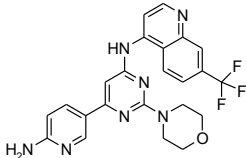
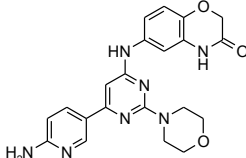
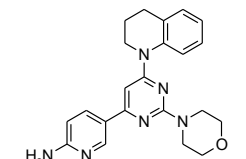
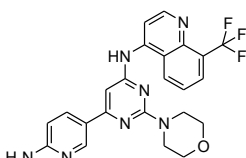
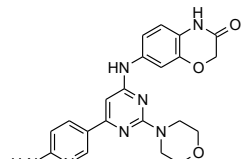
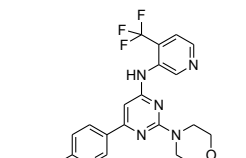
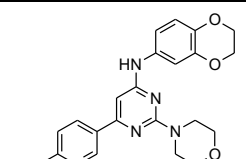
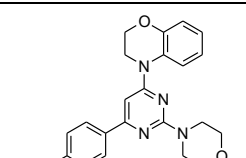
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
340		420,1, 1,57	1,44	++++	N/D	N/D
341		444,1	2,84	++++	N/D	+++
342		453,1	2,51	++++	N/D	+++
343		488,1	3,02	++++	N/D	++
344		487,2	2,86	++++	N/D	+++
345		389,1, 2,06	2,28	++++	N/D	+++
346		389,1, 1,92	1,94	++++	N/D	N/D
347		389,1	1,83	++++	N/D	+++

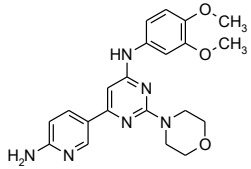
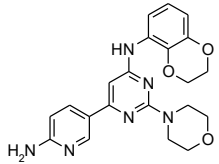
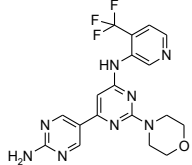
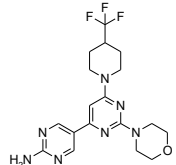
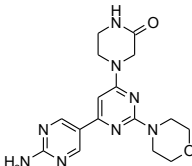
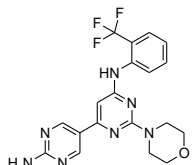
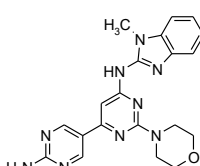
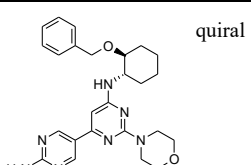
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
348		393,1	1,57	++++	N/D	++
349		384,1	2,13	++++	N/D	++
350		418,1	2,77	++++	N/D	++
351		368,2	1,77	++++	N/D	++
352		392,1, 1,89	1,94	++++	N/D	+++
353		406,1, 1,78	1,77	+++	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

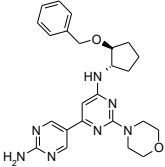
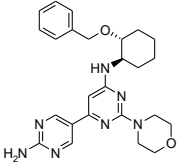
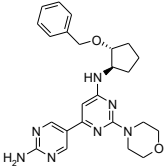
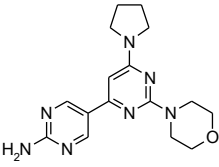
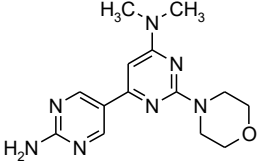
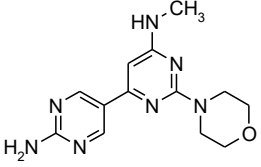
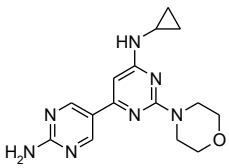
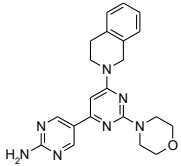
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
356		432,0	2,0	++++	N/D	+++
357		416,0, 2,05	2,21	++++	N/D	++
358		481,1, 2,64	3,27	++++	N/D	+++
359		391,1, 2,06	2,28	++++	N/D	++++
360		406,1, 1,71	1,71	++++	N/D	+++
361		442,1	1,89	++++	N/D	+++
362		428,1	1,77	++++	N/D	+++
363		406,1	1,77	++++	N/D	+++

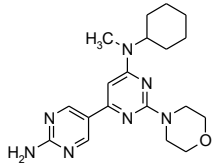
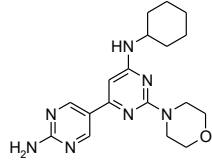
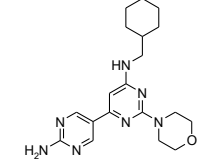
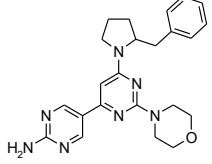
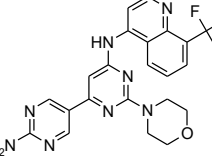
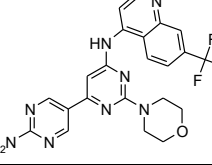
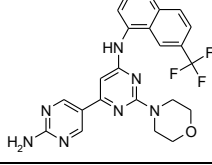
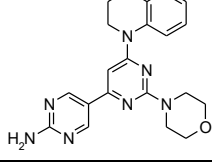
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
364		375,1, 1,93	2,04	+++	N/D	++
365		414,1, 1,94	10,78 L	+++	N/D	N/D
366		425,1, 2,14	12,06 L	+++	N/D	N/D
367		416,1	9,23 L	++++	N/D	+++
368		371,2, 1,69	7,86 L	++++	N/D	+++
369		292,1, 2,07	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	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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		389,2, 2,13	12,07 L	++++	N/D	N/D
376		356,2, 1,40	5,75 L	+++	N/D	N/D
377		401,1	10,23 L	++++	N/D	+++
378		350,2, 1,66	7,63 L	++++	N/D	+++
379		417,1, 2,28	13,32 L	++++	N/D	N/D

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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		468,2, 2,13	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
386		407,1, 1,95	10,57 L	++++	N/D	+++
387		391,1, 2,25	13,62 L	++++	N/D	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
388		409,1, 1,87	9,91 L	++++	N/D	N/D
389		407,1, 2,08	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

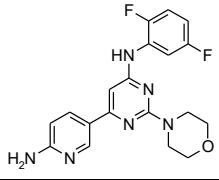
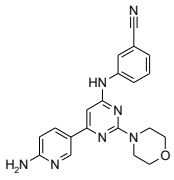
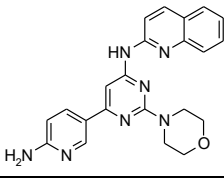
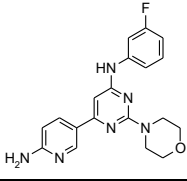
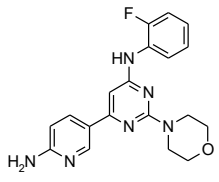
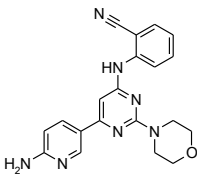
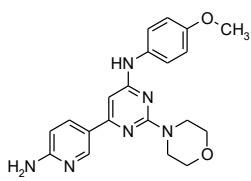
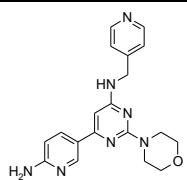
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
396	 quiral	448,2	14,53 L	++++	N/D	+++
397	 quiral	462,2, 2,40	14,82 L	++++	N/D	N/D
398	 quiral	448,2, 2,38	14,52 L	++++	N/D	N/D
399		328,2	9,63 L	++++	N/D	+++
400		302,2	7,77 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	+++

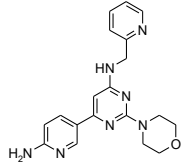
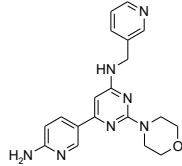
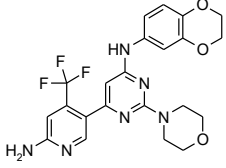
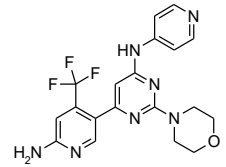
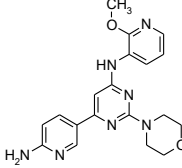
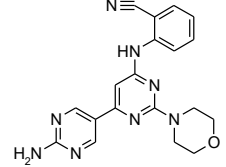
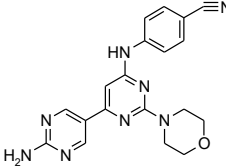
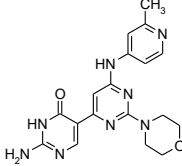
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
404		370,2	13,71 L	++++	N/D	+++
405		356,2	12,73 L	++++	N/D	+++
406		370,2	14,24 L	++++	N/D	++
407		418,2	14,81 L	++++	N/D	+++
408		469,1	12,14 L	++++	N/D	+++
409		469,1	12,17 L	++++	N/D	++++
410		469,1	12,17 L	++++	N/D	+++
411		390,1	13,47 L	++++	N/D	+++

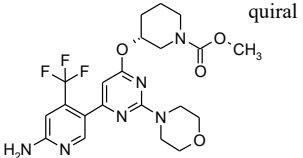
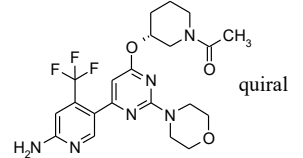
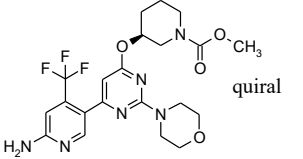
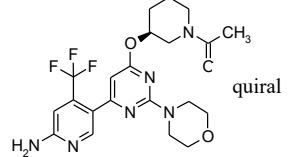
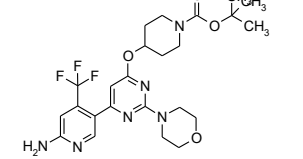
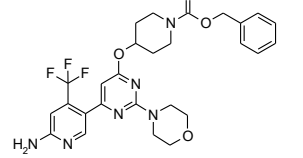
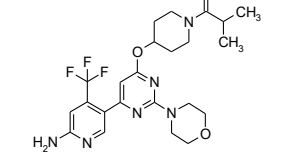
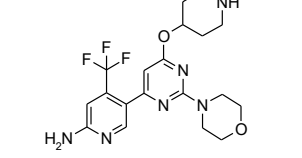
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
412		421,1	8,70 L	++++	N/D	++++
413		421,1	9,60 L	++++	N/D	+++
414		480,0, 1,98	2,19	++++	N/D	N/D
415		283,2, 1,95		++++	N/D	++
416		500,0, 1,83	2,36	++++	N/D	N/D
417		378,0, 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

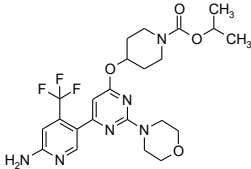
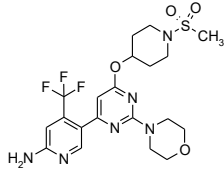
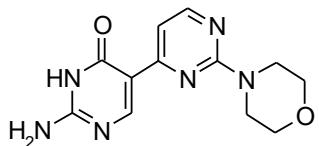
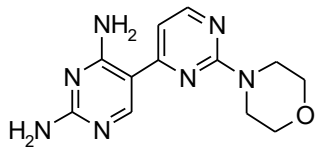
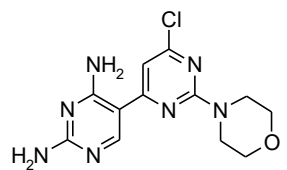
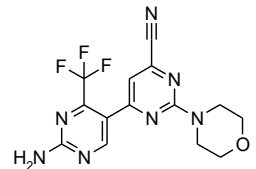
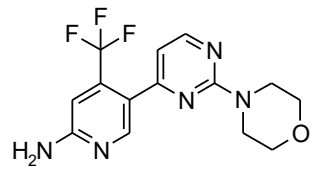
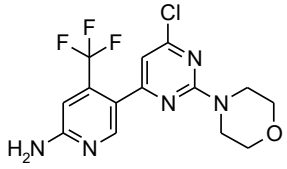
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
420		373,2, 1,37	1,23	+++	N/D	N/D
421		386,2, 1,57	1,73	+++	N/D	N/D
422		330,2, 1,47	1,58	+++	N/D	N/D
423		387,2, 1,47	1,32	+++	N/D	N/D
424		360,2, 1,57	1,47	+++	N/D	N/D
425		356,2, 1,79	1,83	+++	N/D	N/D
426		386,2, 1,61	1,56	+++	N/D	N/D
427		385,2, 1,48	1,4	+++	N/D	++

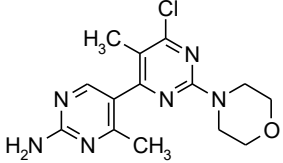
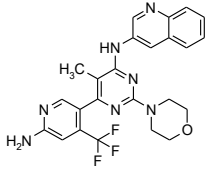
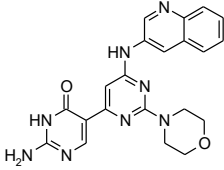
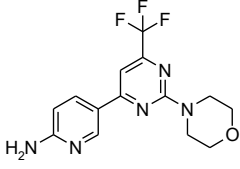
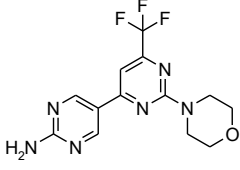
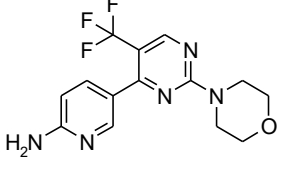
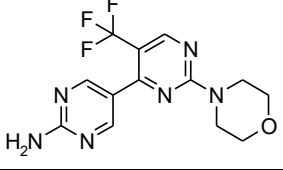
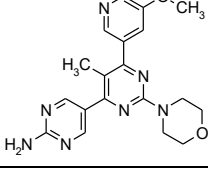
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
428		385,2, 0,5	1,34	+++	N/D	++
429		372,3, 1,39	1,69	+++	N/D	N/D
430		303,1, 1,66	1,66	+++	N/D	N/D
431		317,2, 1,59	2,02	++++	N/D	++
432		476,1, 2,16	2,46	++++	N/D	+++
433		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

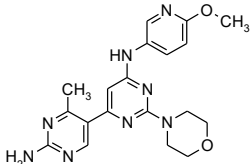
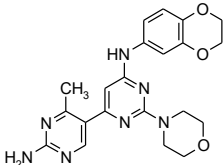
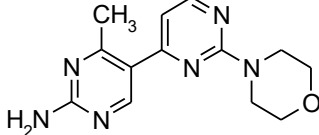
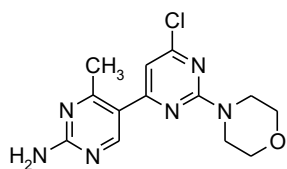
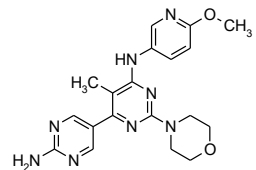
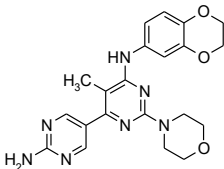
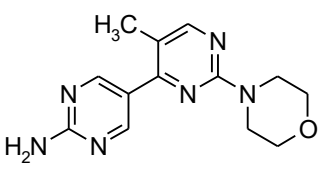
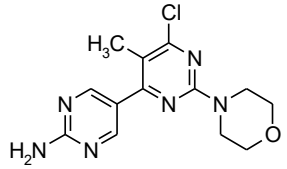
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
436		385,1, 2,25	2,58	++++	N/D	+++
437		374,0, 2,14	2,42	++++	N/D	+++
438		400,0, 1,90	2,04	++++	N/D	+++
439		367,1, 2,20	2,47	++++	N/D	+++
440		367,1, 2,07	2,29	++++	N/D	+++
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

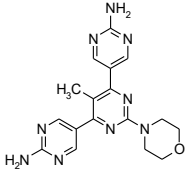
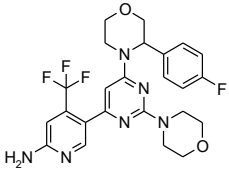
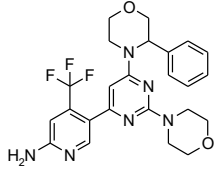
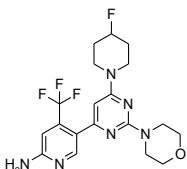
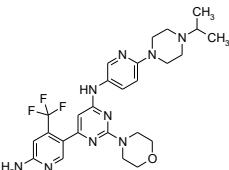
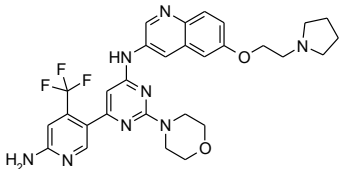
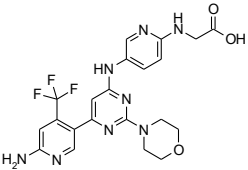
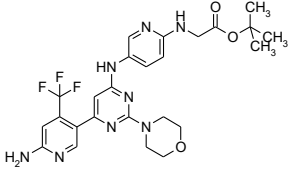
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
444		364,1, 1,33	1,16	+++	N/D	N/D
445		364,1, 1,37	1,10	+++	N/D	N/D
446		475,4, 1,99	2,52	++++	N/D	++
447		418,3, 1,54	1,93	++++	N/D	++
448		380,1, 1,98	2,06	++++	N/D	+++
449		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	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	+++
456		525,1, 2,90		++++	N/D	+++
457		599,2, 3,60		++++	N/D	+++
458		495,1, 2,77		++++	N/D	+++
459		425,1, 1,80		++++	N/D	N/D

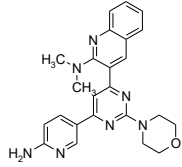
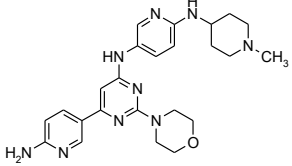
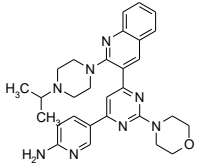
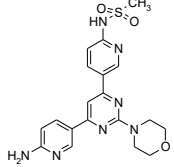
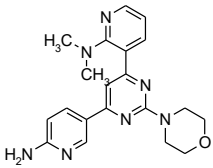
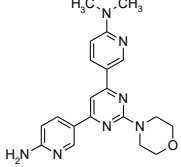
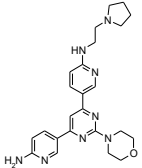
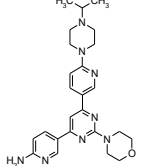
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
460		511,1, 3,28		++++	N/D	+++
461		503,1, 2,66		++++	N/D	+++
462		275,0, 1,16	1,23, (5,79)	++++	N/D	+++
463		274,0, 1,36		++++	N/D	++
464		307,9, 2,09		++++	N/D	++
465		352,0, 2,46	3,57, (17,04)	++++	N/D	+++
466		326,2, 1,66	2,04, (10,20)	++++	N/D	++
467		360,2, 2,18	2,92, (14,71)	++++	N/D	++

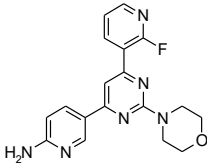
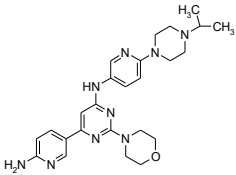
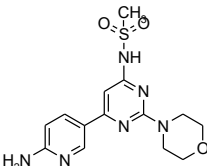
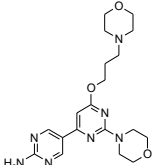
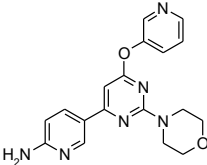
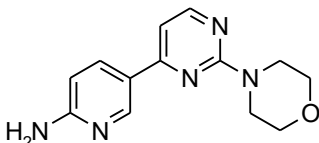
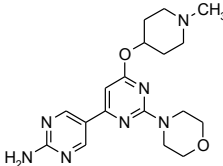
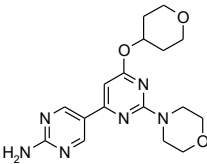
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
468		321,2, 1,84	2,35, 11,87	++++	N/D	++
469		482,4, 1,70	2,08, (10,76)	++++	N/D	N/D
470		417,3, 1,58	1,83, (9,39)	++++	N/D	+++
471		326,3, 1,98	2,53, (13,21)	++++	N/D	N/D
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	+++

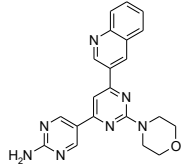
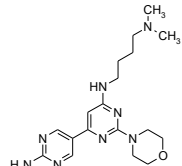
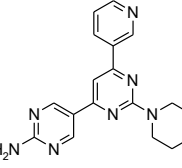
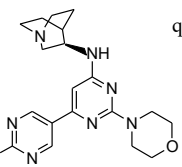
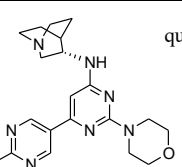
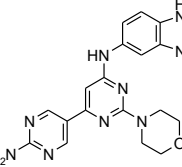
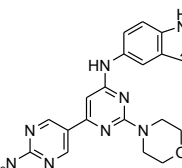
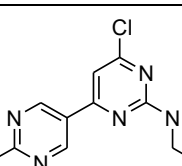
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
476		395,3, 1,89		++++	N/D	+++
477		422,3, 2,15		++++	N/D	+++
478		273,2, 1,55	1,44, (6,80)	++++	N/D	++
479		307,1, 2,05	2,33, (11,43)	++++	N/D	N/D
480		395,3, 1,79		++++	N/D	+++
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	++

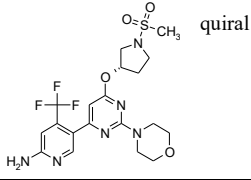
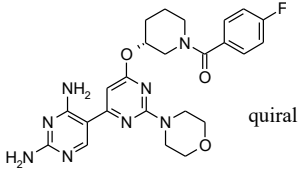
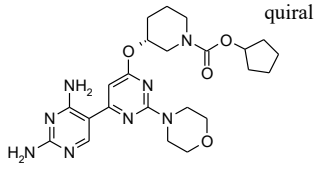
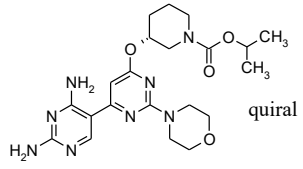
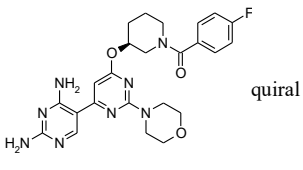
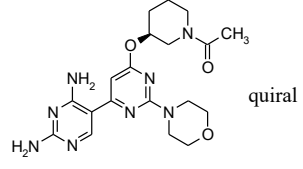
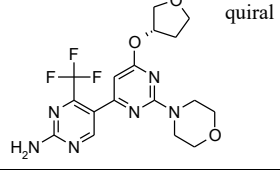
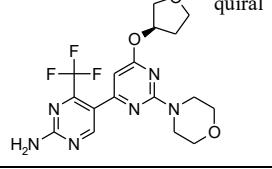
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
484		366,3, 1,39	1,63, (7,75)	++++	N/D	+++
485		505,1, 2,35	14,35 L	++++	N/D	N/D
486		487,2, 2,31	13,84 L	++++	N/D	N/D
487		427,1, 2,12	11,84 L	++++	N/D	N/D
488		544,2, 1,76	1,67	++++	N/D	+++
489		581,2, 1,82	1,90	++++	N/D	+++
490		491,1, 1,70	1,59	++++	N/D	N/D
491		547,1, 2,09	11,59 L	++++	N/D	++

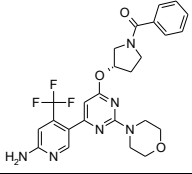
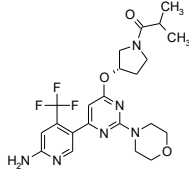
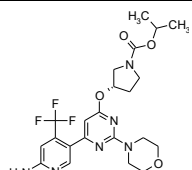
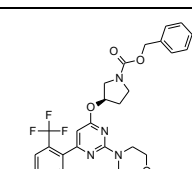
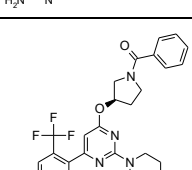
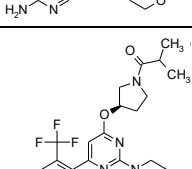
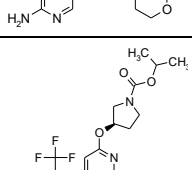
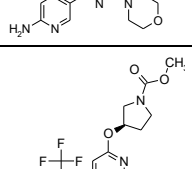
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
492		492,9, 1,78	2,24	+++	N/D	N/D
493		561,1, 2,20	2,46	++++	N/D	N/D
494		430,2, 1,97	10,65 L	++++	N/D	+++
495		485,0, 2,47	15,16 L	++++	N/D	++
496		484,1, 2,47	15,14 L	+++	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	+++

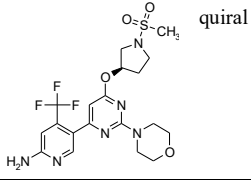
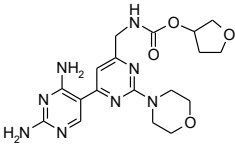
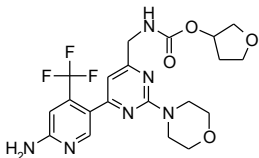
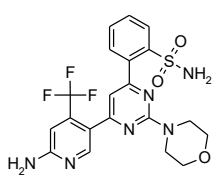
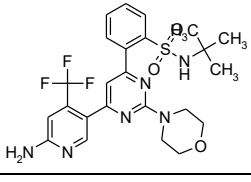
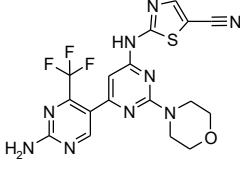
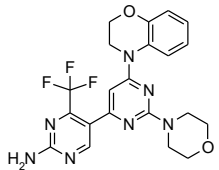
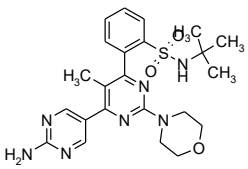
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
500		428,4, 1,63	10,17	++++	N/D	+++
501		462,4, 1,28	1,51	++++	N/D	+++
502		511,3, 2,08	11,82 L	+++	N/D	N/D
503		428,2, 1,93	10,1 L	++++	N/D	+++
504		378,2, 1,66	7,72 L	+++	N/D	N/D
505		378,2, 1,76	8,73 L	++++	N/D	+++
506		447,3, 1,78	8,02	++++	N/D	N/D
507		461,2, 1,8	8,93 L	++++	N/D	N/D

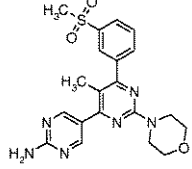
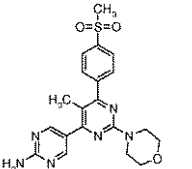
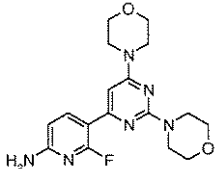
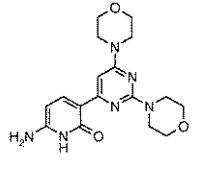
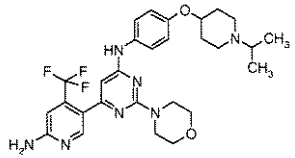
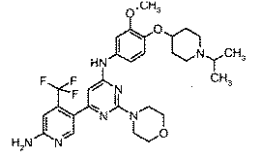
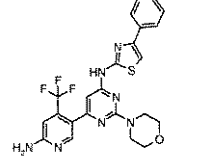
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
508		353,1, 2,16	2,34	++++	N/D	+++
509		476,3, 1,65	7,27 L	++++	N/D	+++
510		351,1, 1,74	1,70	+++	N/D	N/D
511		402,2, 1,65	7,51 L	++++	N/D	+++
512		351,2, 1,66	7,85 L	++++	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	++++

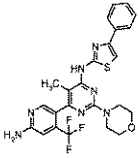
Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
516		387,2, 1,54	6,71 L	++++	N/D	+++
517		373,2, 0,71	5,93	+++	N/D	N/D
518		336,2, 1,61	8,11 L	++++	N/D	++++
519		383,2, 1,44	2,04	++++	N/D	N/D
520		383,2, 1,53	2,09	++++	N/D	+++
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	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
524	 quiral	489,1, 2,47		++++	N/D	+++
525	 quiral	495,2, 2,49		++++	N/D	N/D
526	 quiral	485,1, 2,90		++++	N/D	+++
527	 quiral	459,2, 2,75		++++	N/D	+++
528	 quiral	495,2, 2,47		++++	N/D	+++
529	 quiral	415,1, 2,06		++++	N/D	+++
530	 quiral	413,1, 3,09		++++	N/D	+++
531	 quiral	413,1, 3,07		++++	N/D	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
532	 quiral	515,1, 2,74		++++	N/D	+++
533	 quiral	481,1, 2,54		+++	N/D	N/D
534	 quiral	497,1, 3,01		++++	N/D	+++
535	 quiral	545,1, 3,37		++++	N/D	N/D
536	 quiral	515,1, 2,79		++++	N/D	N/D
537	 quiral	481,1, 2,55		++++	N/D	N/D
538	 quiral	497,1, 2,54	3,00, (15,55)	++++	N/D	N/D
539	 quiral	469,1, 2,56		++++	N/D	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
540	 quiral	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	++
546		460,0, 3,00		++++	N/D	+++
547		484,5, 2,28	3,12, (15,46)	+++	N/D	N/D

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
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	+++

Composto	Estrutura	LC/MS (M+H, TR min)	hplc 10min (L = 45min)	PI3 cinase Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolifera celular, EC ₅₀
555		514,0; 2,62		+++	N/D	N/D

[000363] Os compostos na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com os Métodos 1-30 e Exemplos 1-35 fornecidos acima. Os valores de IC₅₀ de PI3K e os valores de EC₅₀ de pSer473 Akt quanto à inibição de fosforilação de Akt, foram determinados de acordo com os Métodos Biológicos 1 e 2, respectivamente. Os valores de EC₅₀ de proliferação celular mostrados na Tabela 1, foram determinados de acordo com o Método Biológico 3.

[000364] A Tabela 1 mostra os valores de IC₅₀ e EC₅₀ avaliados dos compostos como determinado pelos Métodos Biológicos 1, 2, 3 e 4, como aqui descrito. Na Tabela 1, "+" indica que o composto teve um valor de IC₅₀ ou EC₅₀ de > 25 µM; "++" indica que o composto teve um valor de IC₅₀ ou EC₅₀ de < 25 µM; "+++" indica que o composto teve um valor de IC₅₀ ou EC₅₀ de >10 µM; e "++++" indica que o composto teve um valor de IC₅₀ ou EC₅₀ de > 1 µM. Um "N/D" na Tabela 1 indica que os valores não foram determinados.

[000365] Cada um dos Compostos na Tabela 1 exibiu valores de IC₅₀ de menos do que 10 µM com respeito à inibição de PI3K. Muitos dos Compostos da Tabela 1 exibiram valores de IC₅₀ de menos do que 1 µM e ainda menos do que 0,1 µM com respeito à inibição de PI3K. Por isto, cada um dos compostos é individualmente preferido e é preferido como um grupo. Os valores de IC₅₀ de PI3 cinase alfa mostrados na Tabela 1 foram determinados de acordo com o ensaio de depleção de ATP como aqui descrito no Método Biológico 1.

[000366] Além disso, muitos dos compostos da Tabela 1 exibiram um valor de EC₅₀ com respeito à inibição de fosforilação de pSer473 Akt de menos do que 10 µM. Muitos desses compostos exibiram valores de EC₅₀ menores que 1 µM e ainda menores do que 0,1 µM com respeito à inibição de pAkt. Tabela 1 mostra os valores de EC₅₀ para inibição de fosforilação de pSER473 AKT. Os ensaios foram realizados de acordo com o Método Biológico 2 descrito aqui.

[000367] Além disso, muitos compostos da Tabela 1 foram testados para determinar sua atividade inibidora em um ensaio de proliferação celular de acordo com o Método Biológico 4. Muitos desses compostos exibiram valores de EC₅₀ menores do que 1 µM e ainda menores do que 0,1 µM, demonstrando sua capacidade potente de inibir a proliferação celular. A Tabela 1 mostra os valores de EC₅₀ para inibição da proliferação celular de uma linhagem celular de câncer ovariano, A2780.

Método Biológico 1:

Ensaio de Fosforilação

Ensaio 1: Ensaio de fase de solução homogênea

[000368] Compostos a serem testados são dissolvidos em DMSO e diretamente distribuídos em placas instantânea de 384 cavidades em 1,25 µL por cavidade. Para começar a reação, 20 µL de 6 nM de PI3 cinase são adicionados em cada cavidade seguido por 20 µL de 400 nM de ATP contendo um traço de ATP radiorrotulado e 900 nM de 1-alfa-fosfatidilinositol (PI). As placas são brevemente centrifugadas para remover qualquer espaço de ar. A reação é realizada durante 15 minutos e, em seguida, interrompida pela adição de 20 µL de 100 mM de EDTA. A reação interrompida é incubada durante a noite em TA para permitir o substrato de lipídeo ligar-se por interação hidrofóbica à superfície da placa instantânea. O líquido nas cavidades é, em seguida, lavado, e o substrato rotulado é detectado com contagem de cintilações.

Ensaio 2: Ensaio de fase sólida de uma etapa

[000369] Este método é similar ao Ensaio 1 exceto que o substrato de lipídeo (1-alfa-fosfatidilinositol (PIP)) é dissolvido primeiro em um tampão de revestimento e incubado na placa instantânea em temperatura ambiente durante a noite para permitir o substrato de lipídeo ligar-se por interação hidrofóbica à superfície do placa instantânea. Substrato não-ligado é, em seguida, lavado. No dia do ensaio, 20 µL de 6 nM de PI3 cinase são adicionados em cada cavidade seguido por 20 µL de 400 nM de ATP contendo traço de ATP radiorrotulado. Compostos são adicionados junto com enzima e ATP às placas revestidas com lipídeo. As placas são brevemente centrifugadas para remover qualquer espaço de ar. A reação é realizada durante duas a três horas. A reação é interrompida por adição de 20 µL de 100 mM de EDTA ou por lavagem da placa imediata. Substrato de lipídeo fosforilado é detectado por contagem de cintilações.

Ensaio 3: Ensaio de depleção de ATP

[000370] Compostos a serem testados são dissolvidos em DMSO e diretamente distribuídos em uma placa de 384 cavidades preta em 1,25 µL por cavidade. Para começar a reação, 25 µL de 10 nM de PI3 cinase e 5 µg/mL de 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) são adicionados em cada cavidade seguido por 25 µL de 2 µM de ATP. A reação é realizada até que aproximadamente 50% de ATP sejam exauridos, e em seguida interrompida pela adição de 25 µL de solução de KinaseGlo adquirida de Promega. A reação interrompida é incubada durante 5 minutos e a ATP restante é, em seguida, detectada por luminescência.

Método Biológico 2:

Ensaio de pSer473 Akt para Monitorar a Via de PI3K

[000371] Neste método, um ensaio para medir o estado de pSer473-Akt mediado por PI3K depois do tratamento com compostos de inibidor representativo da invenção é descrito.

[000372] Células A2780 foram cultivadas em DMEM suplementado

com 10% de FBS. L-glutamina, piruvato de sódio, e antibióticos. As células foram semeadas no mesmo meio em uma densidade de 15.000 células por cavidade em placas de cultura de tecido de 96 cavidades, com cavidades externas desocupadas, e permitidas aderir durante a noite.

[000373] Compostos de teste fornecidos em DMSO foram diluídos também em DMSO em 500 vezes as concentrações finais desejadas antes da diluição nos meios de cultura em 2 vezes as concentrações finais. Volumes iguais de compostos 2x foram adicionados às células em placas de 96 cavidades e incubados a 37°C durante uma hora. Os meios e os compostos foram, em seguida, removidos, as placas resfriadas e as células lisadas em um tampão de lise (150 mM de NaCl, 20 mM de Tris pH 7,5, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 1% de Triton X-100) suplementado com inibidores de protease e fosfatase. Depois da mistura completa, os lisados foram transferidos igualmente para placas de ensaio de Akt total e pSeR473Akt de Meso Scale Discovery (MSD), e incubados durante a noite com agitação a 4°C. As placas foram lavadas com 1 x MSD de tampão de lavagem e os analisados capturados detectados com anticorpos secundários. Depois da incubação com o anticorpo secundário em temperatura ambiente durante 1 - 2 horas, as placas foram lavadas novamente e concentração 1,5x de Read Buffer T (MSD) foi adicionada.

[000374] Os ensaios foram lidos em um instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery). Relações do sinal de ensaios de Akt total e pSeR473Akt foram utilizadas para corrigir qualquer variabilidade e o percentual de inibição de pSeR473Akt a partir do sinal total visto em células tratadas com composto versus DMSO sozinho foi calculado e utilizado para determinar valores de EC₅₀ para cada composto.

Método Biológico 3:

Modulação-alvo de Farmacologia e Estudo de Eficácia em Modelo de

Xenoenxerto de Câncer Ovariano

[000375] Células de câncer ovariano A2780 obtidas de George Coukos (Fox Chase Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA) foram mantidas em DMEM (Invitrogen, Inc.) suplementadas com 10% de soro bovino fetal inativado por calor com 1% de glutamina. As células foram propagadas como recomendado pelo Dr. Coukos e colegas. Camundongos nu/nu fêmeas (8-12 semanas de idade, 20-25 g, Charles River) foram utilizados para todos os estudos de farmacologia *in vivo*. Os camundongos foram alojados e mantidos de acordo com o estado e diretrizes federais para o tratamento humanitário e cuidado de animais de laboratório e alimento recebido e água *ad libitum*. Células de câncer foram colhidas das culturas de fase de meio-log utilizando tripsina-EDTA (Invitrogen, Inc.). Cinco milhões de células foram subcutaneamente injetadas no flanco direito de cada camundongo. O tratamento do composto foi iniciado quando o tamanho de tumor alcançou 300 - 400 mm³ para estudos de PK/PD e 200 - 300 mm³ para estudos de eficácia. Todo o tratamento com composto foi administrado oralmente. Volumes de tumor foram determinados utilizando-se o *software* StudyDirector.

[000376] Para estudos no decorrer do tempo de PK/PD de modulação de alvo *in vivo*, tecidos de tumor foram resseccionados de camundongos individuais em pontos de tempo diferentes que variam de 30 min a 36 h depois de uma única dose de composto (60 ou 100 mg/kg) ou o veículo foi administrado oralmente. Para estudos dependentes de dose de PK/PD, camundongos que carregam tumor foram administrados com uma única dose oral de composto em concentrações diferentes (10, 30, 60 e 100 mg/kg ou veículo) e os tumores foram resseccionados às 10 h ou 24 h depois da dosagem. Amostras de sangue foram retiradas por punção cardíaca utilizando uma seringa preparada com sulfato de heparina. Tumores resseccionados foram congelados

instantaneamente em gelo seco e pulverizados utilizando um criomofariz e pilão resfriados com nitrogênio líquido, e lisados em tampão de extração de célula frio (Biosource) contendo comprimido de inibidor de protease (Complete; livre de EDTA, Amersham). Os sobrenadantes foram retirados depois da centrifugação dos lisados de tumor em 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 a partir de cada lisado de tumor foi carregada em 10% de géis de Tris-glicina (Invitrogen), para eletroforese de gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sódio (SDS-PAGE) depois do qual as proteínas foram transferidas do gel sobre a membrana de PVDF. As membranas foram sondadas com anticorpos que reconhecem phosphoAkt^{Ser473} ou phosphoAkt^{Thr308} (Sinalização de Célula) seguido por IgG anticoelho de cabra secundário conjugado por HRP(Amersham). Faixas positivas foram visualizadas por quimioluminescência realçada com película de raios X. Procedimentos similares foram utilizados para determinar AKT total nos mesmos lisados de tumor para servir como normalização para proteína total em cada determinação. A densidade da faixa positiva na película de raios X foi mapeada e a modulação-alvo para cada composto foi expressa como a porcentagem de inibição por cada composto comparada ao tratamento de veículo. Uma ordem de posição (< 50%, 50-75%, >75%, quando comparada ao tratamento de veículo) da inibição alvo é utilizada para apresentar a atividade de modulação-alvo do composto.

[000377] Para estudos de eficácia, células de câncer A2780 (5 x 10⁶ entre 100 µl de meio de cultura de DMEM) foram subcutaneamente injetadas no flanco direito de cada camundongo nu/nu. Quando os tamanhos de tumor médio alcançaram cerca de 200 mm³, os camundongos foram dosados oralmente diariamente (q.d.) ou duas vezes por dia (b.i.d.) em três concentrações de composto diferentes

(tipicamente em 10, 30 e 100 mg/kg) em 100 µl de incipiente. O crescimento de tumor e o peso corporal do animal foram medidos duas vezes semanalmente com observação clínica diária para monitorar as toxicidades potenciais relacionadas ao tratamento. Tipicamente, estudos foram terminados quando os tumores no grupo tratado com veículo alcançaram 2500 mm³ ou efeitos clínicos adversos foram observados. Ativação da via de PI3K resulta na fosforilação da molécula de sinalização a jusante Akt em Ser⁴⁷³ e/ou Thr³⁰⁸. A modulação do composto de fosforilação de Akt^{Ser473} foi examinada em tumores de xenoenxerto de A2780 em pontos de tempo que variam de 30 min a 36 h depois de uma única dose de composto em 60 ou 100 mg/kg. A Tabela 2 resume a modulação da fosforilação de AKTSer⁴⁷³ por compostos representativos em pontos de tempo de 8 h ou 10 h. A porcentagem de inibição foi ordenada como < 50%, 50-75%, e >75%, quando comparada ao tratamento de veículo.

[000378] Tabela 2. Modulação da fosforilação de Akt^{Ser473} por compostos de pirimidina representativos da invenção.

Composto	60 mg/kg	100 mg/kg
91 em 8 hr		>50%
183 em 8 hr		50-75%
103 em 8 hr		< 50%
10 em 10 hr	>75%	>75%
84 em 10 hr	50-75%	
76 em 10 hr	>75%	>75%
66 em 10 hr	< 50%	

[000379] A eficácia do Composto 91 foi testada no modelo de xenoenxerto de tumor A2780. Os camundongos que carregam tumores A2780 receberam administração oral do Composto 91 duas vezes diariamente em 10 e 60 mg/kg. A inibição do crescimento de tumor (50%) foi observada no tratamento com 60 mg/kg, enquanto em 10

mg/kg nenhuma atividade inibidora foi observada (figura 1).

[000380] A inibição de crescimento de tumor modesta por Composto 91 em 60 mg/kg q.d. foi devido a sua modulação-alvo de vida curta (50% de inibição permaneceu por 8 h). Portanto, a eficácia antitumor de três outros compostos (Composto 10, Composto 76, e Composto 66), que demonstrou inibição mais longa de Akt^{Ser473} (>50% de inibição > 10 h) em tumores A2780 foi avaliada no modelo A2780. Compostos foram administrados oralmente diariamente quando os tamanhos de tumor alcançaram cerca de 200 mm³. Composto 10 demonstrou uma inibição de crescimento de tumor dependente de dose: 40% em 30 mg/kg, 70% em 60 mg/kg e estase de crescimento de tumor em 100 mg/kg (figura 2). Uma inibição de crescimento de tumor dependente de dose similar foi observada com tratamento de Composto 76 em 30 e 60 mg/kg no modelo de tumor A2780 (figura 3) enquanto o Composto 84 foi constatado possuir atividade antitumor mais fraca (< 50% de TGI em 60 mg/kg) (figura 4).

[000381] Atividade antitumor do Composto 10 foi da mesma forma avaliada em regime de dosagem mais freqüente (b.i.d). Como mostrado na figura 5, Composto 10 demonstrou uma atividade antitumor significativa em 30 mg/kg quando oralmente dosado b.i.d. Notavelmente, a inibição de crescimento de tumor em 30 mg/kg b.i.d. foi mais potente do que quando dosada em um horário em uma dose diária equivalente (60 mg/kg, figura 2). Os compostos foram bem tolerados neste estudo. Este resultado indicou que uma inibição-alvo prolongada, porém, menos profunda (abrangendo todo o período de dosagem, porém com < 75% de inibição-alvo) em tumores A2780 por Composto 10 foi capaz de induzir a eficácia antitumor significativa.

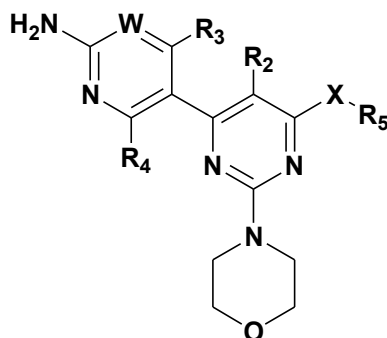
[000382] Enquanto a modalidade preferida da invenção foi ilustrada e descrita, será evidenciado que várias mudanças podem ser feitas nesta sem afastar-se do espírito e do escopo da invenção.

Método Biológico 4:Estudos de Proliferação Celular em célula A2780.

[000383] A capacidade dos compostos da invenção inibir a proliferação celular foi determinada utilizando-se Cell Titer Glo, um ensaio comercialmente disponível a partir de Promega Corporation. Células de câncer ovariano A2780 foram semeadas em placas de 96 cavidades tratadas com TC em uma densidade de 1.000 por cavidade em DMEM, 10% de FBS, 1% de Piruvato de Sódio, e 1% de Penicilina Estreptomicina durante um mínimo de 2 horas antes da adição do composto. Para cada concentração do composto de teste, 2 µl (500x) de alíquotas de composto ou 100% de DMSO diluídos em 500 µl de meio de cultura para concentração de 2x em seguida diluídas 1x nas Células. As células foram incubadas durante 72 horas a 37°C, 5% de CO₂. Depois da incubação de 72 horas, reagente Cell Titer Glo é adicionado para determinar o número de células viáveis que permanecem depois da exposição ao composto, e o valor de EC₅₀ foi calculado. O ensaio foi realizado de acordo com a instrução do fabricante (Promega Corporation, Madison, WI. USA). Cada condição experimental foi realizada em duplicata. Os resultados são fornecidos na Tabela 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula II:



II

ou seu estereoisômero, tautômero, ou sal farmacologicamente aceitável, em que,

W é CR_w ou N, em que R_w é hidrogênio,

X é O, NH, ou uma ligação direta;

R₂ é hidrogênio,

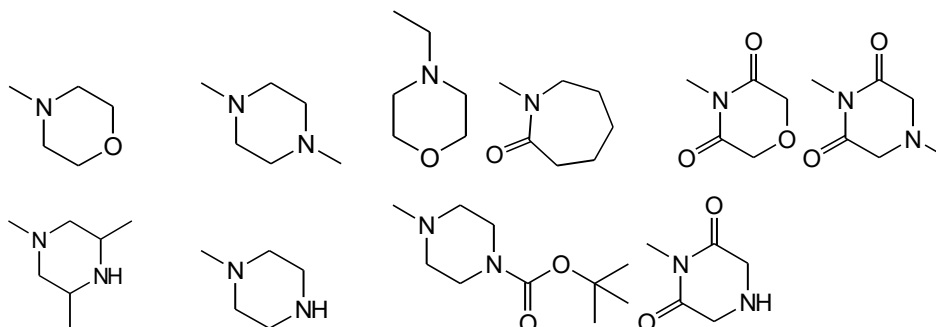
R₃ é selecionado a partir do grupo consistindo em

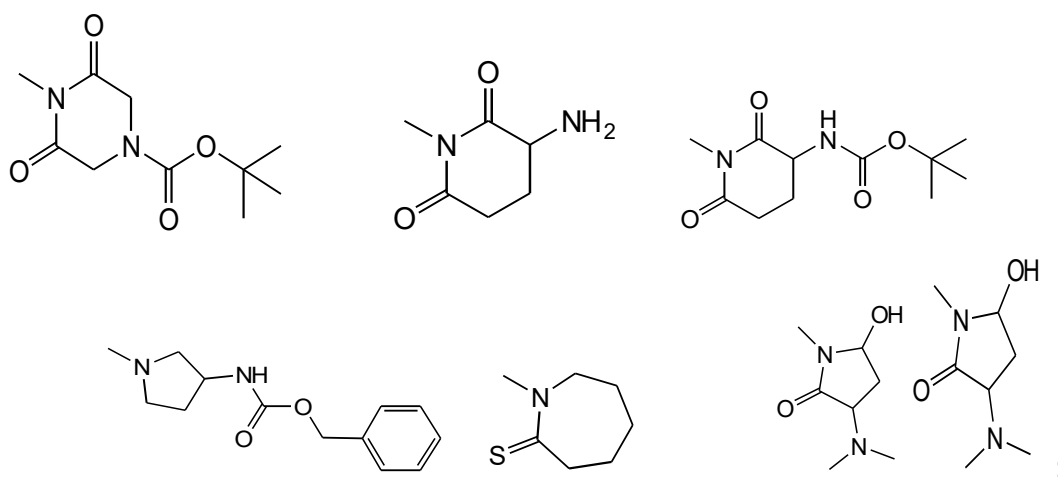
- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) C₁-C₆ alquila, e
- (5) -NR_{3a}R_{3b}, em que R_{3a} e R_{3b} são hidrogênio,

R₄ é hidrogênio, e

R₅ é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) heterociclila selecionada a partir de:





(2) arila tendo grupos aromáticos monocíclicos e policíclicos com 3 a 14 carbonos na cadeia, e

(3) heteroarila tendo grupos aromáticos monocíclicos e policíclicos com 3 a 14 carbonos na cadeia e tendo de 1 a 4 heteroátomos como átomos no anel.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_3 é trifluorometila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é CH.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) morfolinila,
- (2) tetraidropiranila, e
- (3) tetraidrofuranila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é uma ligação direta e R_5 é morfolinila ligada ao N.

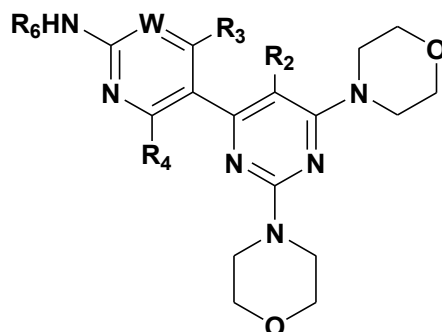
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é O e R_5 é 4-tetraidropiranila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é O e R_5 é 3-tetraidrofuranila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é N.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_3 é =O.

10. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula III:



III

ou seu estereoisômero, tautômero, ou sal farmacologicamente, em que:

W é CR_w ou N , em que R_w é hidrogênio,

R_2 é hidrogênio,

R_3 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) hidrogênio,
- (2) ciano,
- (3) halogênio,
- (4) C_1 - C_6 alquila,
- (5) $-NR_{3a}R_{3b}$, em que R_{3a} e R_{3b} são hidrogênio,

R_4 é hidrogênio, e

R_6 é hidrogênio.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R_3 é selecionado a partir do grupo consistindo em

- (1) ciano,
- (2) halogênio,
- (3) trifluorometila.

12. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado

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-metóxi-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]-isonicotinonitrila;
- N⁶-metil-2-morfolino-N⁶-(tetraidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina;
- N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina;
- 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-ilóxi)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-ilóxi)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;
- N⁶-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidina-2',6-diamina;
- 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina;
- N⁶-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidina-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-ilóxi)piperidin-1-il)etanona;

5-(6-((S)-piperidin-3-ilóxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

5-(6-((R)-piperidin-3-ilóxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)pirrolidin-1-il)etanona;

1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)pirrolidin-1-il)etanona;

4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina;

5-(6-((R)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

5-(6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4 il)pirimidin-2-amina;

5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina;

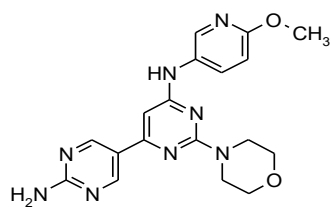
1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilóxi)piperidin-1-il)etanona;

2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-ilóxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;

6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;

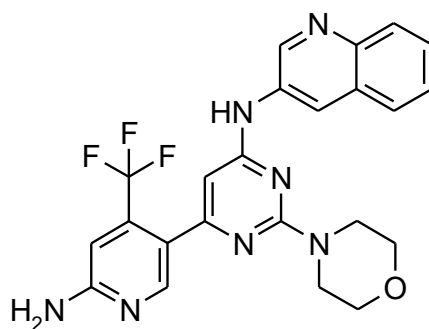
6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-ilóxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina;
 N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina;
 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



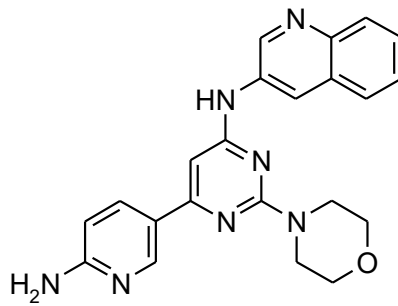
ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

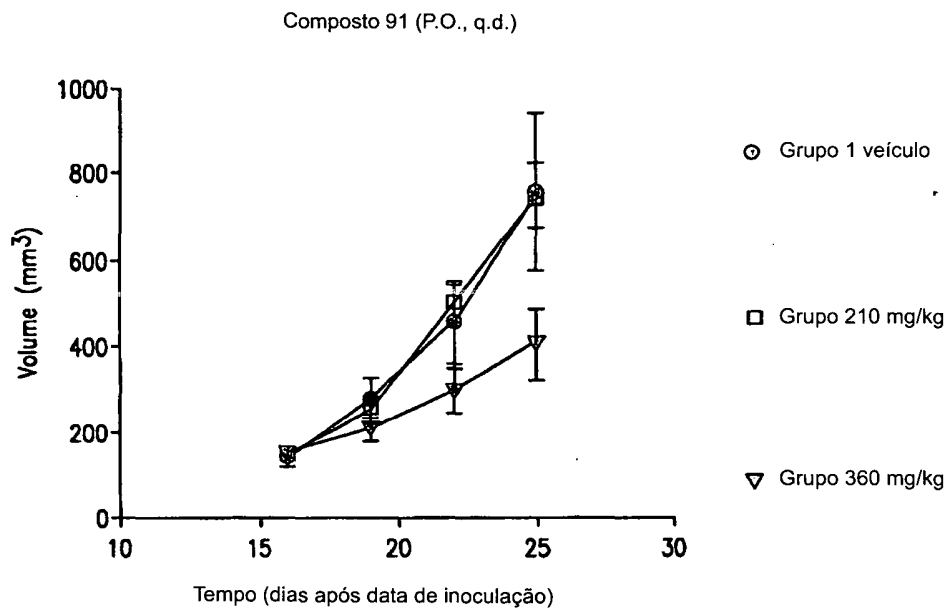
17. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16.

18. Uso de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para fabricar um medicamento para tratar câncer em um indivíduo humano ou animal.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser que o câncer é câncer de mama, câncer de bexiga, câncer de cólon, glioma, glioblastoma, câncer de pulmão, câncer hepatocelular, câncer gástrico, melanoma, câncer da tireóide, câncer endometrial, câncer renal, câncer cervical, câncer pancreático, câncer esofágico, câncer de próstata, câncer cerebral ou câncer ovariano.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de câncer.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de ser para uso como fármaco.

**FIG. 1**

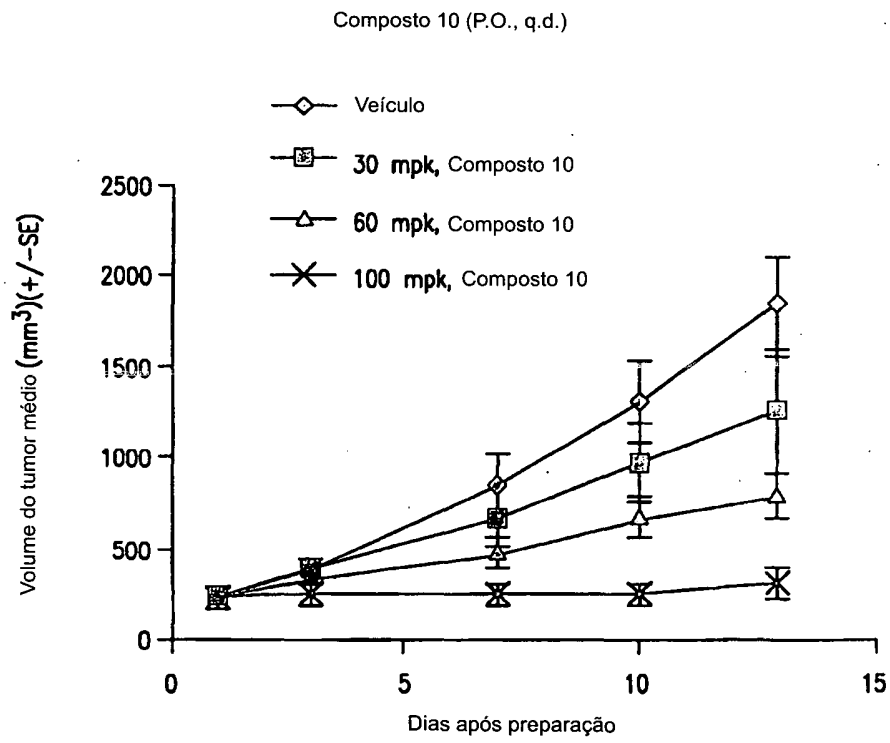


FIG. 2

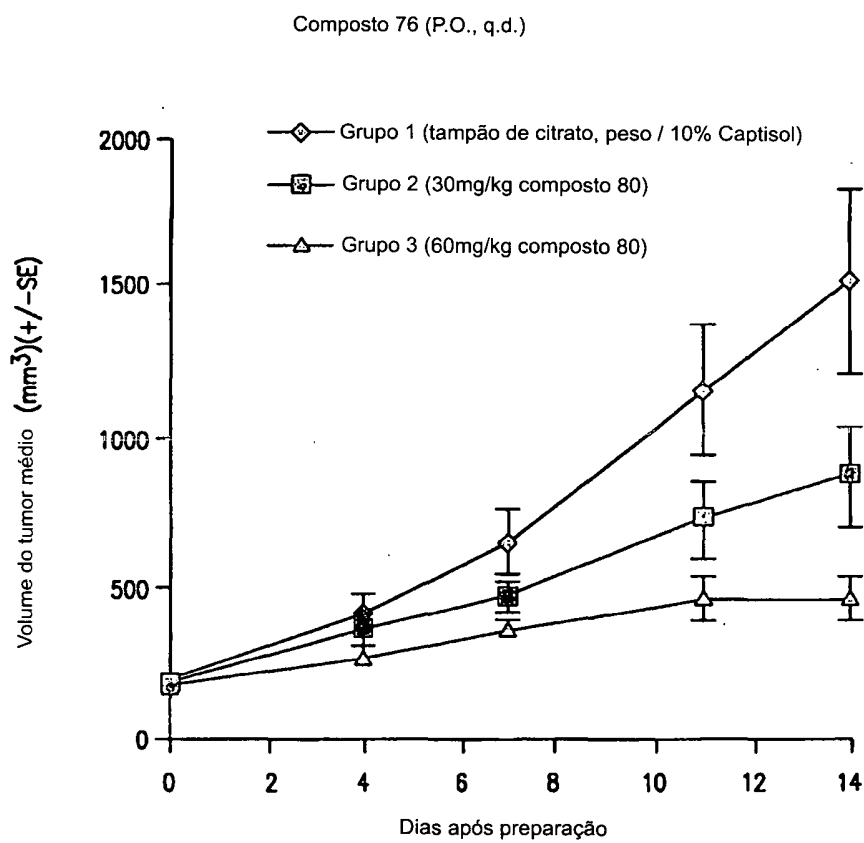


FIG. 3

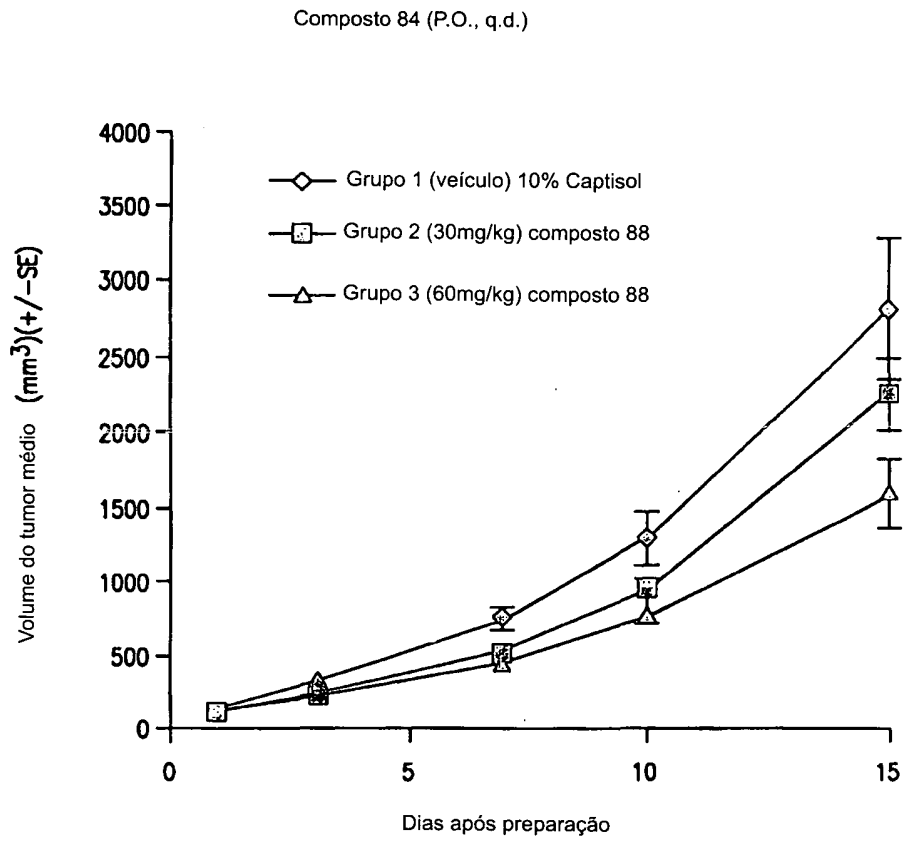


FIG. 4

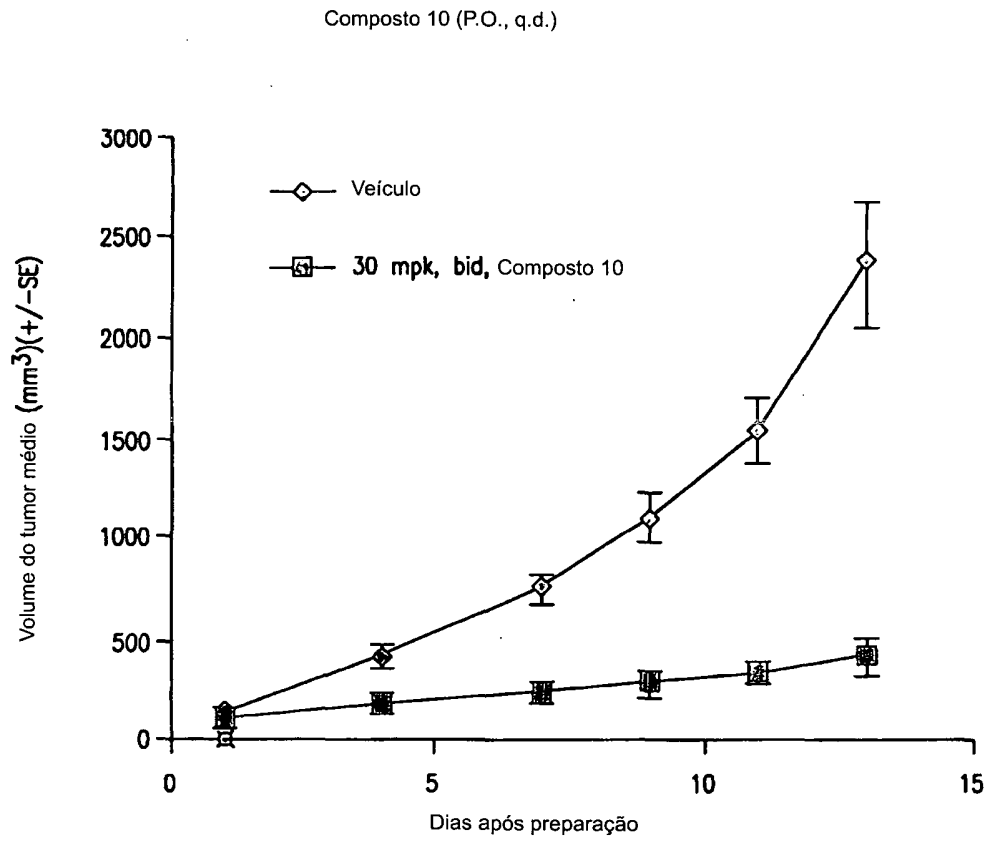


FIG. 5