

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.10.09	(73) Titular(es): EXELIXIS, INC. 210 EAST GRAND AVENUE SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080 US
(30) Prioridade(s): 2005.10.07 US 724571 P 2006.03.23 US 743719 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.07.09	(72) Inventor(es): JOHN M. NUSS TAE-GON BAIK CHRIS A. BUHR KATHERINE LARA SUNGHOON MA US US US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2013.07.31 194/2013	(74) Mandatário: CÁTIA CRISTIANA JORGE RIBEIRO LARGO DE SÃO DOMINGOS, 1 2910-092 SETÚBAL PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE PIRIDOPIRIMIDINONA PI3K ALFA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO É DIRECIONADA PARA COMPOSTOS DA FÓRMULA I: E SEUS SAIS OU SOLVATOS FARMACOLOGICAMENTE ACEITES, ASSIM COMO MÉTODOS DE PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS.

Descrição

Inibidores de piridopirimidinona PI3K alfa

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se ao campo de proteínas quinases e seus inibidores. Em particular, a invenção refere-se a inibidores de fosfatidilinositol 3- quinase (PI3K), vias de sinalização e métodos para a sua utilização.

Referência cruzada de pedidos relacionados

Resumo da Técnica Relacionada

A ligação entre a fosforilação proteica anormal e a causa ou consequência de doenças é já conhecida há mais de 20 anos. Neste sentido, as proteínas quinases tornaram-se um grupo muito importante de alvos de medicamentos. Veja-se Cohen, Nature, 1: 309 - 315 (2002). Tem-se usado vários inibidores da proteína quinase clinicamente, no tratamento de uma grande variedade de doenças, tais como o cancro e as doenças inflamatórias crónicas, incluindo a diabetes e apoplexia. Veja-se Cohen, Eur. J. Biochem., 268: 5001 - 5010 (2001).

As proteínas quinases são uma família grande e diversificada de enzimas que catalisam a fosforilação proteica e têm um papel muito importante na sinalização

celular. As proteínas quinases podem exercer efeitos reguladores positivos ou negativos, dependendo da sua proteína alvo. As proteínas quinases estão envolvidas em vias de sinalização específicas que regulam as funções das células, tais como, mas não se limitando a, metabolismo, progressão do ciclo celular, adesão celular, função vascular, apoptose, e angiogénese. As disfunções da sinalização celular têm sido associadas a muitas doenças, sendo as mais caracterizadas, as que incluem o cancro e a diabetes. A regulação da transdução de sinais através de citoquinas e a associação a moléculas sinalizadoras com proto-oncogénos e genes supressores de tumores já foram todas bem documentadas. De igual modo, a ligação entre a diabetes e condições relacionadas e níveis desregulados de proteínas quinases, já foi demonstrada. Veja-se, por exemplo, Sridhar et al. *Pharmaceutical Research*, 17(11) : 1345 - 1353 (2000). As infecções virais e as condições relacionadas com estas também têm sido associadas à regulação das proteínas quinases. Park et. al. *Cell* 101 (7), 777 - 787 (2000).

A fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K α), uma quinase proteica de dupla especificidade, é composta por uma subunidade reguladora 85 kDa e uma subunidade catalítica 110 kDa. A proteína codificada por este gene representa a subunidade catalítica que usa ATP para fosforizar PtdIns, PtdIns4P e PtdIns(4,5)P₂. PTEN, um tumor supressor que inibe o crescimento celular através de múltiplos mecanismos, pode desfosforilar PIP₃, o produto mais importante de PIK3CA. PIP₃, por sua vez, é necessário para a translocação da proteína quinase B (AKT1, PKB) para a membrana celular, onde é fosforilada e activada através de

quinases a montante. O efeito de PTEN na morte celular é mediado através do caminho de PIK3CA/ AKT1.

PIK α tem estado implicado no controlo da reorganização de citoesqueletal, apoptose, tráfico vesicular, processos de proliferação e de diferenciação. O aumento do número de cópias e da expressão de PIK3CA está associado a um número de malignidades, tais como o cancro dos ovários (Campbell et al., *Cancer Res* 2004, 64, 7678 - 7681; Levina et al., *Clin Cancer Res* 2005, 11, 2875 - 2878; Wang et al., *Hum Mutat* 2005, 25, 322; Lee et al., *Gynecol Oncol* 2005, 97, 26 - 34), cancro da cervical, cancro da mama (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* 2004, 3, 772 - 775; Levine, et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* 2006, 96, 91 - 95; Saal et al., *Cancer Res* 2005, 65, 2554 - 2559; Samuels e Velculescu, *Cell Cycle* 2004, 3, 1221 - 1224), cancro colo-rectal (Samuels, et al., *Science* 2004, 304, 554; Velho et al., *Eur J Cancer* 2005, 41, 1649 - 1654), cancro do endométrio (Oda et al., *Cancer Res* 2005, 65, 10669 - 10673), carcinomas gástricos (Byron et al., *Int J Cancer* 2003, 104, 318 - 327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene* 2005, 24, 1477 - 1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al., id.), cancro das pequenas e não pequenas células dos pulmões (Tang et al., *Lung Cancer* 2006, 51, 181 - 191; Massion et al., *Am J Respir Crit care Med* 2004, 170, 1088 - 1094), carcinoma tiróideo (Wu et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 4688 - 4693), leucemia mielógena aguda (AML) (Sujobert et al., *Blood* 1997, 106, 1063 - 1066), leucemia mielógena crónica (CML) (Hickey e Cotter *J Biol Chem* 2006, 281, 2441 - 2450), e glioblastomas (Hartmann et al., *Acta Neuropathol* (Berl) 2005, 109, 639 - 642; Samuels et al., supra. A EP - Al

1277738 descreve derivados bicíclicos e tricíclicos heteroaril que inibem PI3K.

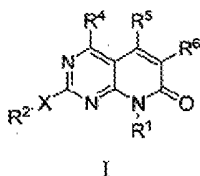
Tendo em conta o papel importante de PI3K α nos processos biológicos e estados de doenças, os inibidores desta proteína quinase são desejáveis.

RESUMO DA INVENÇÃO

A seguir-se, resumem-se certos aspectos da invenção e não se pretende ser limitador por natureza. Estes aspectos e outros aspectos e realizações são descritos em maior pormenor a seguir.

A invenção fornece compostos que inibem, regulam e/ ou modulam PI3K que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como o cancro, em humanos. Esta invenção também fornece métodos para a produção do composto, métodos para a utilização desses compostos no tratamento de doenças hiperproliferativas em humanos e para composições farmacológicas que contêm esses compostos.

Um primeiro aspecto da invenção fornece um composto da Fórmula I:



ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, em que

R^1 é hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, cicloalquilo opcionalmente substituído, cicloalquilalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído;

R^2 é hidrogénio ou alquilo em que o alquilo é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos R^8 ;

X é $-NR^3-$;

R^3 é hidrogénio;

R^4 é alquilo opcionalmente substituído;

R^5 é hidrogénio; e

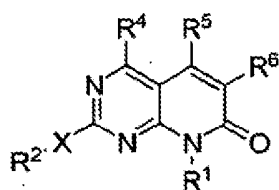
R^6 é fenil, acilo, ou heteroaril em que o fenil e o heteroaril são opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos R^9 ;

cada R^8 , quando presente, é independentemente hidroxil, halo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilaminoalquilo, ou alcoxialquilamino; e

cada R^9 , quando presente, é independentemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonil, aminoalquilo, cicloalquilo, aril, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo, ou heteroaril e onde o cicloalquilo, aril, heterocicloalquilo e heteroaril, cada um sozinho ou como parte de outro grupo dentro de R^9 , são independentemente opcionalmente

substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos selecionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxí, haloalcoxí, amino, alquilamino e dialquilamino.

Também aqui descrito é um composto da fórmula II:



II

ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, em que R^1 é hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído;

X é S, SO_2 , ou $-NR^3-$;

R^2 é hidrogénio, haloalquilo, alquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo -aril- ou heteroaril

opcionalmente substituído; R^2 é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos R^8 ;

R^3 , R^{3a} e R^{3b} são independentemente hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído ou, heteroaril opcionalmente substituído;

R^4 é hidrogénio, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR^{3a}-$, alquilo opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxi opcionalmente substituído, por $C_1 - C_6$ alcoxialquilo opcionalmente substituído, aminoalquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, ou opcionalmente substituído por heteroaril;

R^5 é hidrogénio, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $C_1 - C_6$ alquilo opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxi opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxialquilo opcionalmente substituído, aminoalquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aril $C_1 - C_6$ alquilo opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído; e

R^6 é hidrogénio, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR^{3b}-$, $C_1 - C_6$ alquilo opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxi opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxialquilo opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído,

aminoalquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído; os grupos R^6 substituíveis são ainda opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 ;

Cada R^8 , quando presente, é independentemente hidroxí, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxi opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxialquilo opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxialquiloaminoalquilo, $C_1 - C_6$ alquilcarboxiheterocicloalquilo, oxi $C_1 - C_6$ alquilheterocicloalquilo, aminoalquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído; cada R^9 , quando presente, é independentemente halo, haloalquilo, haloalcoxi, $C_1 - C_6$ alquilo opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxi opcionalmente substituído, $C_1 - C_6$ alcoxialquilo opcionalmente substituído, alcoxicarbonil opcionalmente substituído, aminoalquilo opcionalmente substituído, $C_3 - C_7$ cicloalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aril $C_1 - C_6$ alquilo opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído.

Um outro aspecto da invenção é direccionado para uma composição farmacológica, tal como definido na reivindicação 48. Num outro aspecto, a invenção fornece um composto que é 8- etil -2- (etilamina) - 4 - metilpirido [2,3 - d] pirimidina -7 (8 H) -um ou 2- amino -8- etil -4- metilpirido [2, 3 - d] pirimidina -7 (8 H) -um.

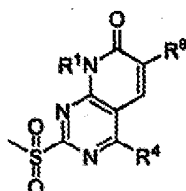
Também descrito é um método para a inibição de PI3K, compreendendo o contacto de uma célula com um composto da Fórmula I ou II ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, ou com uma composição farmacológica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou II e um portador, excipiente ou diluente farmacologicamente aceite.

Também descrito é um método para a inibição da actividade *in vivo* de PI3K α , compreendendo o método, a administração a um paciente de uma quantidade eficaz de inibição de PI3K α - inibição de um composto da Fórmula I ou II, ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, ou uma composição farmacológica.

Igualmente descrito é um método para o tratamento de uma doença, um distúrbio ou síndrome cujo método compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou II, ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, ou uma composição farmacológica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou II e um portador, excipiente ou diluente aceite.

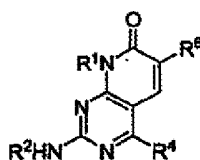
Um outro aspecto da invenção é direcionado para um processo de preparação de um composto da Fórmula I, compreendendo:

(a) a reação de um intermédio da fórmula 7 (a):



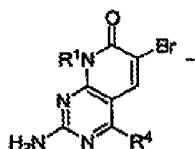
7(a)

em que R^6 é fenil ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos R^9 (tal como definido no Resumo da Invenção) e R^1 e R^4 são definidos no Resumo da Invenção; com um intermédio da fórmula R^2NH_2 (em que R^2 é tal como definido no Resumo da Invenção) para ter o valor de um composto da Fórmula I (a):



I(a); or

(b) a reação de um intermédio da fórmula 18:

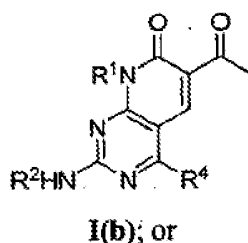


18

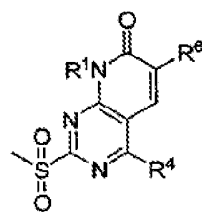
em que R^1 e R^4 são, tal como definido no Resumo da Invenção; com tributil -1- etilviniltin, ou com um intermédio da fórmula $R^6B(OH)_2$ em que R^6 é fenil ou heteroaril, sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 (tal como definido no Resumo da Invenção) para ter produzir, respectivamente, um composto da Fórmula I(a) ou I(b):

Suplemento da página 6 EP06825768.2 P105611

(X) num outro aspecto, a invenção fornece um composto ou um estereoisómero individual ou uma mistura de estereoisómeros, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, tal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 45 para uso em medicina. Um outro aspecto da invenção fornece um composto, ou um estereoisómero individual ou misturas de estereoisómeros, de qualquer uma das reivindicações de 1 a 45, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, para uso no tratamento do cancro. (X)



(c) a reação de um intermédio da fórmula 25 (a):



25(a)

em que R¹ e R⁴ são, tal como definido no Resumo da Invenção; com um intermédio de R²NH₂ (em que R² é, tal como definido no Resumo da Invenção) para produzir um composto da Fórmula I(a); e

(d) determinando ainda opcionalmente isómeros individuais; e

(e) modificando ainda opcionalmente um dos grupos de R¹, R², R⁴ e R⁶.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

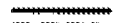
Abreviaturas e Definições

As seguintes abreviaturas e os seguintes termos têm o significado indicado de:

Abreviatura	Significado
Ac	acetil
br	Largo
⁰ C	Graus célsius

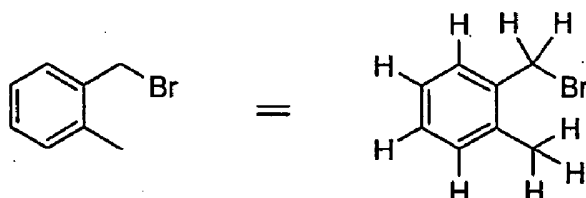
c-	ciclo
CBZ	carboBenZoxi = benziloxycarbonil
d	Duplicado
dd	Duplicado de duplicado
dt	Duplicado de triplicado
DCM	Diclorometano
DME	1,2 - dimetoxietano
DMF	<i>N, N</i> - dimetilformamido
DMSO	Dimetil sulfoxido
dppf	1,1'- bis(difenilfosfano) ferroceno
EI	Ionização de Impacto elétron
g	Grama
H ou hr	Hora(s)
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
L	Litro(s)
M	Molar ou molaridade
m	Multiplete
mg	Miligrama(s)
MHz	Megahertz (frequência)
Min	Minuto(s)
mL	Mililitro (s)
μL	Microlitro(s)
μM	Micromole(s) ou micromolar
mM	Milimolar
mmol	Milimole(s)
mol	Mole(s)
AEM	Análise espectral da massa
N	Normal ou normalidade
nM	Nanomolar
RMN	Espectroscopia de ressonância

	magnética nuclear
q	Quarteto
TA	Temperatura ambiente
s	Individual
t ou tr	Triplo
ATF	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografia de camada fina

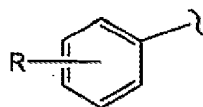
O símbolo "-" significa uma ligação simples, "=" significa uma ligação dupla, "≡" significa uma ligação tripla, " " Significa uma ligação simples ou dupla. O símbolo " " Refere-se a um grupo numa ligação dupla ocupando qualquer uma das posições do extremo de uma ligação dupla, à qual o símbolo está ligado; ou seja, a geometria, E- ou Z-, da ligação dupla é ambígua. Quando um grupo é representado retirado da sua fórmula de origem, o símbolo "~" será usado no final da ligação que foi teoricamente clivada, de modo a separar o grupo da sua fórmula estrutural de origem.

Quando se representam ou descrevem estruturas químicas, a menos que se explicita, parte-se do princípio que todos os carbonos têm substituição de hidrogénio para completar uma valência de quatro. Por exemplo, na estrutura no lado esquerdo do esquema a seguir, há nove hidrogénios implícitos. Os nove hidrogénios estão representados na estrutura do lado direito. Às vezes, um determinado átomo numa estrutura é descrito em fórmulas textuais como tendo um hidrogénio ou hidrogénios de substituição (hidrogénio expressamente definido), por exemplo, -CH₂CH₂-. Um perito

nesta arte percebe que as técnicas descritas anteriormente são comuns nas artes químicas de modo a conferir brevidade e simplicidade à descrição de estruturas que de outra forma seriam complexas.

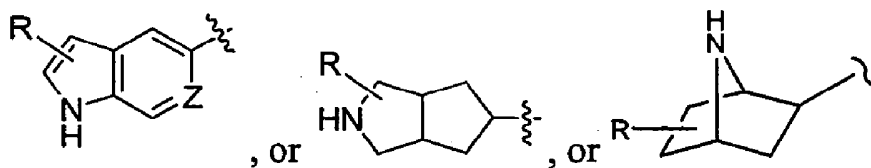


Se um grupo "R" é representado como estando a "flutuar" num sistema de anéis, como por exemplo na fórmula:



então, a menos que se dê outra definição, um substituinte "R" pode residir num átomo do sistema de anéis, assumindo a reposição de um hidrogénio representado, implícito ou expressamente definido a partir de um dos átomos do anel, desde que se forme uma estrutura estável.

Se um grupo "R" é representado como estando a "flutuar" num sistema de anéis fundidos, como por exemplo na fórmula:



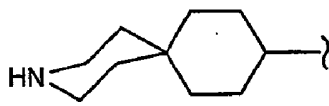
então, a menos que se dê outra definição, um substituinte "R" pode residir em qualquer átomo do sistema de anéis fundidos, assumindo a reposição de um hidrogénio, representado (por exemplo, o -NH- na fórmula acima), implícito (por exemplo, como na fórmula acima, em que os hidrogénios não estão ilustrados, mas entende-se que estão presentes), ou hidrogénio expressamente definido (por exemplo, quando na fórmula acima, "Z" é igual a =CH-) de um dos átomos do anel, desde que se forme uma estrutura estável. No exemplo representado, o grupo "R" pode residir em qualquer dos anéis com 5 ou com 6 elementos do sistema de anéis fundidos. Na fórmula representada acima, quando y é 2 por exemplo, então os dois "R" podem residir em quaisquer dois átomos do sistema de anéis, assumindo novamente que cada um substitui um hidrogénio representado, implícito ou expressamente definido no anel.

Quando um grupo "R" é representado como existindo num sistema de anéis que contêm carbonos saturados, como por exemplo na fórmula:



onde, neste exemplo, "y" pode ser mais do que um, partindo do princípio que cada um substitui um hidrogénio actualmente representado, implícito ou expressamente definido no anel; então, a menos que se define de forma diferente, em que a estrutura resultante é estável, os dois "R" podem residir no mesmo carbono. Um exemplo simples é quando R é um grupo metil; pode existir um dimetil geminal

num carbono do anel representado (um carbono "anular"). Num outro exemplo, os dois "R" no mesmo carbono, incluindo aquele carbono, podem formar um anel, criando assim uma estrutura de anel espirocíclico (um grupo "espirocíclico") com o anel representado tal como por exemplo na fórmula:



"Acil" significa um radical $-C(O)R$ em que R é alquilo opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril, arilalquilo, heteroaril, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, ou heterocicloalquilalquilo, tal como definido aqui, por exemplo, acetil, trifluorometilcarbonil, ou 2- metoxietilcarbonil e outros semelhantes.

"Acilamino" significa um radical $-NRR'$ em que R é hidrogénio, hidroxil, alquilo, ou alcoxi e R' é acil, tal como definido aqui.

"Aciloxi" significa um radical $-OR$ em que R é acil, tal como definido aqui, por exemplo, cianometil carboniloxi, e outros semelhantes.

"Administração" e seus derivados (por exemplo, "administrar" um composto), em referência a um composto da invenção, significa a introdução do composto ou de um pró-medicação do composto no sistema de um animal com

necessidade de tratamento. Quando um composto da invenção ou pró-medicamento é fornecido em combinação com um ou mais outros agentes activos (por exemplo, cirurgia, radiação e quimioterapia, etc.), entende-se que "administração", e as seus variantes, incluem a introdução simultânea e sequencial do seu composto ou pró-medicamento e outros agentes.

"Alquenil" significa um radical hidrocarbono monovalente linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarbono monovalente ramificado de três a seis átomos de carbono cujo radical contém pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenil, propenil, e-but-e- enil, e 1-pent- 3- enil, e outros semelhantes.

"Alcoxi" significa um grupo -OR em que R é um grupo alquilo, tal como definido aqui. Os exemplos incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e outros semelhantes.

"Alcoxialquilo" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por pelo menos um, de preferência um, dois, ou três, grupos alcoxi, tal como definido aqui. Exemplos representativos incluem metoximetil e outros semelhantes.

"Alcoxialquilamino" significa um grupo -NR' em que R é hidrogénio, alquilo, ou alcoxialquilo e R' é alcoxialquilo, tal como definido aqui.

"Alcoxialquilaminoalquilo" significa um grupo alquilo substituído por pelo menos um, especificamente um ou dois grupo(s) alcoxialquilamino, tal como definido aqui.

"Alcoxycarbonil" significa um grupo $-C(O)R$ em que R é alcoxí, tal como definido aqui.

"Alquilo" significa um radical hidrocarbono monovalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarbono monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metil, etil, propil, 2- propil, butil (incluindo todas as formas isoméricas), ou pentil (incluindo todas as formas isoméricas), e outros semelhantes.

"Alquilamino" significa um grupo $-NHR$ em que R é alquilo, tal como definido aqui.

"Alquilaminoalquilo" significa um grupo alquilo substituído por um ou dois grupos alquilamino, tal como definido aqui.

"Alquilaminoalquiloxi" significa um grupo $-OR$ em que R é alquilaminoalquilo, tal como definido aqui.

"Alquilcarbonil" significa um grupo $-C(O)R$ em que R é alquilo, tal como definido aqui.

"Alquinil" significa um radical hidrocarbono monovalente linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarbono monovalente ramificado de três a seis átomos de carbono cujo radical contém pelo menos uma ligação tripla, por exemplo, etinil, propinil, butinil, pentiN-2-il e outros semelhantes.

"Amino" significa -NH_2 .

"Aminoalquilo" significa um grupo alquilo substituído por pelo menos um, especificamente um, dois ou três grupos amino.

"Aminoalquiloxi" significa um grupo -OR em que R é aminoalquilo, tal como definido aqui.

"Aril" significa um anel mono ou bi-carbocíclico de seis a catorze elementos N, monovalente, em que o anel monocíclico é aromático e pelo menos um dos anéis no anel bicíclico é aromático. Salvo indicação em contrário, a valência do grupo pode estar localizada em qualquer átomo de qualquer anel dentro do radical, sempre que as regras de valência o permitam. Exemplos representativos incluem fenil, naftil e indanil e outros semelhantes.

"Arilalquilo" significa um radical alquilo, tal como definido aqui, substituído por um ou dois grupos aril, tal como definido aqui, por exemplo, benzil e fenetil, e outros semelhantes.

"Ariloxi" significa um grupo -OR em que R é aril, tal como definido aqui.

"Carboxilalquilo" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por pelo menos um, especificamente um ou dois grupo(s) -C(O)OH.

"Cicloalquilo" significa um radical hidrocarbono monovalente saturado ou parcialmente insaturado (mas não aromático) monocíclico ou bicíclico fundido de três a dez átomos de anel de carbono. O radical hidrocarbono bicíclico fundido inclui sistemas de anéis ligados. Salvo indicação em contrário, a valência do grupo pode estar localizada em qualquer átomo de qualquer anel dentro do radical, caso assim o permitam as regras de valência. Um ou dois átomos de carbono do anel podem ser substituídos por um grupo -C(O)-, -C(S)-, ou -C(=NH)-. Mais especificamente, o termo cicloalquilo inclui, mas não se limita a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ou ciclohex-3-enil, e outros semelhantes.

"Cicloalquilalquilo" significa um grupo alquilo substituído por pelo menos um, especificamente um ou dois, grupo(s) cicloalquilo, tal como definido aqui.

"Dialquilamino" significa um radical -NRR' em que R e R' são alquilo, tal como definido aqui, ou um derivado N-oxido, ou um seu derivado protegido, por exemplo, dimetilomina, dietilamina, *N,N*-metilpropilamino ou *N,N*-metiletilamina, e outros semelhantes.

"Dialquilaminoalquilo" significa um grupo alquilo substituído por um ou dois grupos dialquilamino, tal como definido aqui.

"Dialquilaminoalquiloxi" significa um grupo -OR, em que R é dialquilaminoalquilo, tal como definido aqui. Exemplos representativos incluem 2-(N,N- dietilamina)- etilaxi, e outros semelhantes.

"Policíclico fundido" ou "sistema de anéis fundido" significa um sistema de anéis policíclico que contém anéis fundidos ou ligados; ou seja, em que dois anéis têm mais do que um átomo partilhado nas suas estruturas de anéis. Neste pedido, policíclicos fundidos e sistemas de anéis fundidos não são necessariamente todos sistemas de anéis aromáticos. Habitualmente, mas não necessariamente, os policíclicos fundidos partilham um conjunto de átomos vicinal, por exemplo, naftaleno ou 1,2,3,4- tetrahydro- naftaleno. Um sistema de anéis espiro não é um policíclico fundido por esta definição, mas os sistemas de anéis policíclicos fundidos da invenção podem ter eles próprios anéis espiro agarrados a si através de um único átomo de anel do policíclico fundido. Em alguns exemplos, tal como será apreciado pelos peritos na técnica, dois grupos adjacentes num sistema aromático podem ser fundidos juntos para formar uma estrutura de anel. A estrutura de anel fundida pode conter heteroátomos e pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos. Deverá também salientar-se que carbonos saturados desses grupos fundidos (isto é, estruturas de anel fundidas) podem conter dois grupos de substituição.

"Halogéneo" ou "halo" refere-se a fluorina, clorina, bromina ou iodina.

"Haloalcoxi" significa um grupo $-OR'$ em que R' é haloalquilo, tal como definido aqui, por exemplo, trifluorometoxi ou 2,2,2-trifluoroetoxi, e outros semelhantes.

"Haloalquilo" significa um grupo alquilo substituído por um ou mais halogéneos, especificamente um a cinco átomos de halo, por exemplo, trifluorometil, 2-cloroetil e 2,2-difluoroetil, e outros semelhantes.

"Heteroaril" significa um radical monovalente, monocíclico, bicíclico fundido ou tricíclico fundido de 5 a 14 átomos de anéis contendo um ou mais, especificamente um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel selecionados de forma independente de $-O-$, $-S(O)_n-$ (n é 0, 1 ou 2), $-N-$, $-N(R^x)-$, e sendo os restantes átomos de anel de carbono, em que o anel que compreende um radical monocíclico é aromático e em que pelo menos um dos anéis fundidos que compreende um radical bicíclico ou tricíclico é aromático. Um ou dois átomos de carbono de anel de qualquer anel não-aromático que compreende um radical bicíclico ou tricíclico pode ser substituído por um grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NH)-$. R^x é hidrogénio, alquilo, hidroxil, alcoxi, acil ou alquilsulfonil. O radical bicíclico fundido inclui sistema de anéis ligados. Salvo indicação em contrário, a valência pode estar localizada em qualquer átomo de qualquer anel do grupo heteroaril, caso assim o permitam as regras da valência. Quando o ponto de valência está localizado no

nitrogénio, R^x está ausente. Mais especificamente, o termo heteroaril inclui, mas não se limita a, 1,2,4- triazolil, 1,3,5- triazolil, ftalimidil, piridinil, pirrolil, imidazolil, tienil, furanil, indolil, 2,3- dihidro- 1H- indolil (incluindo, por exemplo, 2,3 - dihidro- 1H- indol- 2- il ou 2,3- dihidro- 1H- indol- 5-il, e outros semelhantes), isoindolil, indolinil, isoindolinil, benzimidazolil, benzodioxol- 4-il, benzofuranil, cinolinil, indolizininil, naftiridilN- 3-il, ftalazilN- 3-il, ftalazilN- 4-il, pteridinil, purinil, quinazolinil, quinoxalinil, tetrazolil, pirazolil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, izooxazolil, oxadiazolil, benzoxazolil, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina (incluindo, por exemplo, tetrahydroisoquinolinilN- 4-il ou tetrahydroisoquinolinilN- 6-il, e outros semelhantes), pirrolo[3,2- c]piridinil (incluindo, por exemplo, pirrolo[3,2- c]piridinilN- 2-il ou pirrolo[3,2- c]piridinilN- 7-il, e outros semelhantes), benzopirranil, tiazolil, isotiazolil, benzotiazolil, benzotienil e seus derivados, ou N- oxido ou um seu derivado protegido.

"Heteroarilalquilo" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por pelo menos um, especificamente um ou dois grupos heteroaril, tal como definido aqui.

"Heteroátomo" refere-se a O, S, N ou P.

"Heterocicloalquilo" significa um grupo monocíclico monovalente saturado ou parcialmente saturado (mas não-aromático) de 3 a 8 átomos de anel ou um grupo bicíclico

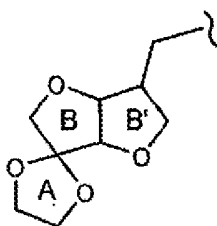
fundido monovalente saturado ou parcialmente saturado (mas não-aromático) de 5 a 12 átomos de anel em que um ou mais, especificamente um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel independentemente selecionados de O, S(O)_n (n é 0, 1 ou 2), N, N(R_y) (em que R^y é hidrogénio, alquilo, hidroxil, alcoxi, acil ou alquilsulfonil), sendo os restantes átomos de anel de carbono. Um ou dois átomos de carbono podem ser substituídos por um grupo -C(O), -C(S)-, ou -C(=NH)-. O radical bicíclico fundido inclui sistemas de anéis ligados. Salvo indicação em contrário, a valência pode estar localizada em qualquer átomo de qualquer anel do radical, assim o permitam as regras da valência. Quando o ponto de valência está localizado num átomo de nitrogénio, R^y está ausente. Mais especificamente, o termo heterocicloalquilo inclui, mas não se limita a, azetidínil, pirrolidínal, 2-oxopirrolidínal, 2,5-dihidro-1H-pirrolil, piperidínal, 4-piperidonil, morfolinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, tetrahidropiranil, 2-oxopiperidínal, tiomorfolinil, tiamorfolinil, perhidroazepínal, pirazolidínal, imidazolinil, imidazolidínal, dihidropiridínal, tetrahidropiridínal, oxazolinil, oxazolidínal, isoxazolidínal, tiazolinil, tiazolidínal, quinuclidínal, isotiazolidínal, octahidroindolil, octahidroisoindolil, decahidroisoquinolil, tetrahidrofuril, e tetrahidropiranil, e seus derivados e N-óxido ou um seu derivado protegido.

"Heterocicloalquilalquilo" significa um radical alquilo, tal como definido aqui, substituído por um ou dois grupos heterocicloalquilo, tal como definido aqui, por exemplo, morfolinilmetil, N-pirrolidiniletil, e 3-(N-azetidínal) propil, e outros semelhantes.

"Heterocicloalquilalquiloxil" significa um grupo -OR em que R é Heterocicloalquilalquilo, tal como definido aqui.

Sistema de anéis ligados saturado" refere-se a um sistema de anéis bicíclico ou policíclico que não é aromático. Um sistema desses pode conter insaturação isolada ou conjugada, mas não anéis aromáticos ou heteroaromáticos no núcleo da sua estrutura (mas pode ter substituição aromática aí). Por exemplo, hexahidro- furano[3,2-b]furano, 2,3,3a,4,7,7a- hexahidro- 1H- indene, 7- aza-bicíclo[2.2.1] heptano, e 1,2,3,4,4a,5,8,8a- octahidro-naftaleno estão todos incluídos na classe de "sistema de anéis ligados saturado".

"Espirociclil" ou "anel espirocíclico" refere-se a um anel que tem origem num determinado carbono anular de outro carbono. Por exemplo, tal como se pode ver a seguir, um átomo de anel de um sistema de anéis ligados saturado (anéis B e B'), mas não um átomo com cabeça de ligação, pode ser um átomo partilhado entre o sistema de anéis ligados saturado e um espirociclil (anel A) ligado àquele. Um espirociclil pode ser carbocíclico ou heteroalícíclico.



"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o acontecimento ou circunstância descrita subsequentemente pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui instantes em que o referido acontecimento ou referida circunstância ocorre e instantes em que não ocorre. Um perito nesta arte irá

entender que, no que respeita à molécula descrita, como contendo um ou mais substituintes opcionais, deverá incluir-se apenas os compostos sinteticamente possíveis ou/ e estericamente práticos. "Opcionalmente substituído" refere-se a todos os modificadores antecedentes num termo.

Assim, por exemplo, no termo "arilC₁₋₈ alquilo opcionalmente substituído," pode ocorrer substituição opcional na parte de "C₁₋₈ alquilo", e a parte de "aril" da molécula pode ou não ser substituída. Uma lista de substituições opcionais exemplificativas é apresentada a seguir na definição de "substituído".

"Alcoxi opcionalmente substituído por alcoxi" significa um grupo -OR em que R é alquilo opcionalmente substituído, tal como definido aqui.

"Alquilo opcionalmente substituído" significa um radical alquilo, tal como definido aqui, opcionalmente substituído por um ou mais grupo(s), especificamente um, dois, três, quatro ou cinco grupos, independentemente selecionados de alquilcarbonil, alquenilcarbonil, cicloalquilcarbonil, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, ciano, cianoalquilaminocarbonil, alcoxi, alqueniloxi, hidroxil, hidroxialcoxi, halo, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquil- S(O)₀₋₂-, alquenil- S(O)₀₋₂-, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil- NR^c- (em que R^c é hidrogénio, alquilo, alquenil opcionalmente substituído, hidroxil, alcoxi,

alqueniloxi, ou cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxycarbonil, alqueniloxycarbonil, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, e $-C(O)NR^aR^b$ (em que R^a e R^b são independentemente hidrogénio, alquilo, alquenil opcionalmente substituído, hidroxil, alcóxil, alqueniloxil, ou cianoalquilo).

"Alquenil opcionalmente substituído" significa um radical alquilo, tal como definido aqui, opcionalmente substituído por um ou mais grupo(s), especificamente um, dois, três, quatro ou cinco grupos, independentemente selecionados de alquilcarbonil, alquenilcarbonil, cicloalquilcarbonil, alquilcarboniloxil, alquenilcarboniloxil, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, ciano, cianoalquilaminocarbonil, alcóxil, alqueniloxil, hidroxil, hidroxialcoxil, halo, carboxil, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxil, alquil- $S(O)_{0-2}-$, alquenil- $S(O)_{0-2}-$, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil- NR^c- (em que R^c é hidrogénio, alquilo, alquenil opcionalmente substituído, hidroxil, alcóxil, alqueniloxil, ou cianoalquilo), alquilaminocarboniloxil, dialquilaminocarboniloxil, alquilaminoalquiloxil, dialquilaminoalquiloxil, alcoxycarbonil, alqueniloxycarbonil, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxil, e $-C(O)NR^aR^b$ (em que R^a e R^b são independentemente hidrogénio, alquilo, alquenil opcionalmente substituídos, hidroxil, alcóxil, alqueniloxil, ou cianoalquilo).

"Amino opcionalmente substituído" refere-se ao grupo $-N(H)R$ ou $-N(R)R$, em que cada R é independentemente selecionado do grupo: alquilo opcionalmente substituído, alcoxi opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, acil, carboxi, alcóxicarbonil, $-S(O)_2-$ (alquilo opcionalmente substituído), $-S(O)_2-$ (aril opcionalmente substituído), $-S(O)_2-$ (heterocicloalquilo opcionalmente substituído), $-S(O)_2-$ (heteroaril opcionalmente substituído), e $-S(O)_2-$ (heteroaril opcionalmente substituído). Por exemplo, "amino opcionalmente substituído" inclui dietilamina, metilsulfonilamino e furanil-oxi-sulfonamino.

"Aminoalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por pelo menos um, especificamente um ou dois, grupos amino opcionalmente substituídos, tal como definido aqui.

"Aril opcionalmente substituído" significa um grupo aril, tal como definido aqui, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de acil, acilamino, aciloxi, alquilo opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxil, alcóxicarbonil, alqueniloxycarbonil, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi, ou aril é pentafluorofenil. De entre os substituintes opcionais de

"aril", o alquilo e o alquênil, quer individualmente, quer como parte de outro grupo (incluindo, por exemplo o alquilo em alcóxicarbonil), são independentemente opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco halo.

"Arlalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por aril opcionalmente substituído, tal como definido aqui.

"Cicloalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo cicloalquilo, tal como definido aqui, substituído por um, dois, ou três grupos independentemente selecionados de acil, aciloxi, acilamino, alquilo opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente substituído, alcóxi, alquêniloxi, alcóxicarbonil, alquênilóxicarbonil, alquítio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, aminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonilamino, halo, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, nitro, alcóxialquiloxi, aminoalquiloxi, alquilaminoalcóxi, dialquilaminoalcóxi, carboxi, e ciano. De entre os substituintes opcionais anteriores de "cicloalquilo", o alquilo e o alquênil, quer individualmente, quer como parte de outro substituinte no anel cicloalquilo, são independentemente opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco halo, por exemplo, haloalquilo, haloalcóxi, haloalquêniloxi ou haloalquilsulfonil.

"Cicloalquilalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo alquilo substituído por pelo menos um,

especificamente um ou dois grupos cicloalquilo opcionalmente substituídos, tal como definido aqui.

"Heteroaril opcionalmente substituído" significa um grupo heteroaril opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de acil, acilamino, aciloxi, alquilo opcionalmente substituído, alquilenos opcionalmente substituídos, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxil, alcoxycarbonil, alqueniloxycarbonil, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, carboxi, ciano, alquid, alquidfinil, alquidfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquidulfonilamino, aminoalcoxi, e dialquilaminoalcoxi. . De entre os substituintes opcionais de "heteroarilo", o alquilo e o alquenil, quer individualmente, quer como parte de outro grupo (incluindo por exemplo, o alquilo em alcoxycarbonil) são independentemente opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco halo.

"Heteroarilalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por pelo menos um, especificamente um ou dois, grupos heteroaril opcionalmente substituídos, tal como definido aqui.

"Heterocicloalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo heterocicloalquilo, tal como definido aqui, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de acil, acilamino, aciloxi, alquilo opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alcoxi, alqueniloxi,

halo, hidroxí, alcóxicarbonil, alquêníloxicarbonil, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi, ou aril é pentafluorofenil. De entre os substituintes opcionais de "aril", o alquilo e o alquênílo, quer individualmente, quer como parte de outro grupo (incluindo, por exemplo o alquilo em alcóxicarbonil), são independentemente opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco halo.

"Heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído" significa um grupo alquilo, tal como definido aqui, substituído por pelo menos um especificamente um ou dois, grupos heterocicloalquilo opcionalmente substituídos, tal como definido aqui.

"Rendimento (ou valor) " para cada uma das reações aqui descritas é expresso como percentagem de valor teórico.

"Paciente" para os fins da presente invenção inclui humanos e outros animais, em particular mamíferos e outros organismos. Deste modo, os métodos são aplicáveis tanto à terapia humana, como a aplicações veterinárias. Numa realização preferida, o paciente é um mamífero e numa realização mais preferida, o paciente é humano.

"Doenças ou condições dependentes de quinase" refere-se a condições patológicas que dependem da actividade de uma ou

mais proteínas quinase. A quinase, tanto directa, como indirectamente, participa nos caminhos de sinalização da transdução de várias actividades celulares, incluindo a proliferação, adesão, migração, diferenciação e invasão. As doenças associadas às actividades da quinase incluem o crescimento de tumores, a neovascularização patológica que apoia o crescimento sólido de tumores, e associada a outras doenças em que a vascularização excessiva local está envolvida, tais como doenças oculares (retinopatia diabética, degeneração macular relacionada com a idade, e outros semelhantes) e inflamação (psoríase, artrite reumatóide, e outros semelhantes).

Embora não desejando ficar preso à teoria, a fosfatase também pode ter um papel nas "doenças ou condições dependentes de quinase", como cognato de quinase; isto é, fosforilação da quinase e desfosforilação da fosfatase, por exemplo, substratos de proteína. Deste modo, os compostos da invenção, ao mesmo tempo que modulam a actividade da quinase, tal como descrito aqui, podem igualmente modular, directa ou indirectamente, a actividade da fosfatase. Esta modulação adicional, quando presente, pode ser sinérgica (ou não) à actividade dos compostos da invenção em relação a quinase relacionada, ou caso contrário independente, ou à família quinase. Em qualquer dos casos, tal como foi referido anteriormente, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças caracterizadas em parte por níveis anormais de proliferação celular (isto é, crescimento de tumores), morte celular programada (apoptose), migração e invasão celular e angiogénese associada ao crescimento de tumores.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" é uma quantidade de um composto da invenção que, quando administrado a um paciente, melhora um sintoma da doença. A quantidade de um composto da invenção que constitui uma quantidade terapeuticamente eficaz vai variar dependendo do composto, do estado da doença e da gravidade, da idade do paciente a ser tratado, e outros semelhantes. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada de forma rotineira por um perito nesta arte tendo em conta o seu conhecimento e esta apresentação.

"Cancro" refere-se a estados de doença de proliferação celular, incluindo, mas não se limitando a: cardíacas: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; dos pulmões: carcinoma broncogénico (célula escamosa, pequena célula indiferenciada, grande célula indiferenciada, adenocarcinoma) alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, leiomioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomioma), pâncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinóides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma das vilosidades, hamartoma, leiomioma); trato geniturinário: rins (adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma da célula escamosa, carcinoma da célula transitória, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma,

teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma da célula do interstício, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatóides, lipoma); fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; ossos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma das células reticulares), mieloma múltiplo, condroma de tumor gigante celular maligno, osteocondroma (exostose osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores gigantes celulares; sistema nervoso: coluna (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatose), cérebro (astocitoma, meduloblastoma, glioma, ependioma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma da corda espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endométrico), cervical (carcinoma cervical, pré tumor da displasia cervical), ovários (carcinoma do ovário [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores de células granulosas-tecais, tumores de células de Sertoli-Leydig, teratomas malignos e disgerminomas), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioidal (rabdiosarcoma embrional), trompas de Falópio (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mielóide [aguda e crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin [linfoma maligno]; Pele: melanoma

maligno, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, manchas de nevos dispásicos, angioma, dermatofibroma, quelóides, psoríase; e Glândulas adrenais: neuroblastoma. Deste modo, o termo "célula cancerosa", tal como é usada aqui, inclui uma célula que está afectada por qualquer uma das condições identificadas acima.

"Um sal farmacologicamente aceite" de um composto significa um sal que é farmacologicamente aceite e que possui a actividade farmacológica desejada do composto parente. Entende-se que os sais farmacologicamente aceites são não-tóxicos. Mais informação cerca de sais farmacologicamente aceites pode ser encontrada em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que está aqui incorporado como referência, ou S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977; 1 - 19.

Exemplos de sais de adição ácidos farmacologicamente aceites incluem aqueles que são formados por ácidos inorgânicos, tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros semelhantes; assim como ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicónico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido sucínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido benzóico 3-(4- hidroxibenzoil), ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-

etanodisulfônico, ácido 2- hidroxietanosulfônico, ácido 4- clorobenzenosulfônico, ácido 2-naftalenosulfônico, ácido 4- toluenosulfônico, ácido canforsulfônico, ácido glucoheptônico, 4,4'- metilenobis- (ácido 3- hidroxí- 3- ene-1- carboxílico), ácido 3- fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido sulfúrico lauril, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, ácido p- toluenosulfônico, e ácido salicílico e outros semelhantes.

Exemplos de sais de adição base farmacologicamente aceites incluem aqueles que são formados quando um próton ácido presente no composto parente é substituído por um íon de metal, tais como sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganésio, sais de alumínio e outros semelhantes. Os sais preferidos são de amônio, potássio, sódio, cálcio e os sais de magnésio. Os sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceites incluem, mas não se limitam a, sais de aminoácidos primários, secundários e terciários, aminoácidos substituídos, incluindo aminoácidos substituídos por ocorrência natural, aminoácidos cíclicos e resinas de troca de íon básico. Exemplos de bases orgânicas incluem isopropilamino, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamino, etanolamino, 2- dimetilaminaetanol, 2- dietilaminaetanol, diciclohexilamino, lisina, aginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamino, colina, betaína, etilenodiamino, glucosamino, metilglucamino, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N- etilpiperidina, trometamino, N- metilglucamino, resinas poliaminos, e outros semelhantes. Bases orgânicas exemplificativas são

isopropilamino, dietilamina, etanolamino, trimetilomina, diciclohexilamino, colina e cafeína.

“Tratar” ou “tratamento” de uma doença, um distúrbio ou uma síndrome, tal como usado aqui, inclui (i) impedir que a doença, o distúrbio ou a síndrome ocorra num humano, isto é, levando a que os sintomas clínicos da doença, do distúrbio ou da síndrome não se desenvolvam num animal que pode estar exposto a ou predisposto para a doença, o distúrbio ou o síndrome, mas que ainda não tem ou revela sintomas da doença, do distúrbio ou da síndrome; (ii) inibir a doença, o distúrbio ou a síndrome, isto é, travando o seu desenvolvimento; e (iii) aliviar a doença, o distúrbio ou a síndrome, isto é, provocando regressão da doença, do distúrbio ou da síndrome. Tal como se conhece nesta arte, poderão ser necessários ajustes para a administração sistémica vs. localizada, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a interação do medicamento e a gravidade da condição, e será determinável com a experiência da rotina por um perito nesta arte.

Realizações da Invenção

Uma realização (A) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^1 é hidrogénio, como opção alquilo substituído, como opção cicloalquilo substituído, como opção arilo substituído, como opção arilalquilo substituído, como opção heterocicloalquilo substituído, como opção cicloalquilo substituído, como opção heterocicloalquilalquilo substituído, como opção

heteroarilo substituído ou como opção heteroarilalquilo substituído. Especificamente, R^1 é hidrogénio, como opção alquilo substituído, como opção cicloalquilo substituído, como opção arilalquilo substituído, ou heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído. Mais especificamente, R^1 é hidrogénio, alquilo, alquilo substituído por um ou dois hidroxil, alquilo substituído por alcoxi, cicloalquilo, arilalquilo ou heterocicloalquilalquilo. Ainda mais especificamente, R^1 é hidrogénio, metil, etil, propil, isopropil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, 2-etoxietila, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-isopropoxipropilo, ciclopropilo, ciclopentil, ciclohexil, benzil, ou 2-piperidina-1-ilet. Ainda mais específico, R^1 é etil, isopropil, ciclopentil ou ciclohexil. Ainda mais específico, R^1 é etil.

Outra realização (B) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^2 é hidrogénio ou alquilo, em que o alquilo é como opção substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos R^8 . Especificamente, R^2 é hidrogénio ou alquilo, em que o alquilo é como opção substituído por um, dois, ou três grupos de R^8 . Mais especificamente, R^2 é hidrogénio ou alquilo, em que o alquilo é como opção substituído por um, dois, ou três grupos de R^8 ; e cada R^8 , quando presente, é selecionado de forma independente a partir de amino, alquilamino, dialquilamino e halo. Ainda mais especificamente, R^2 é hidrogénio, metil, etil, propil, isopropil, tert-butil, 3-aminopropil, 3-(N-metilomina)-isopropil, 3-(N,N-dimetilomina)-propil, 2-fluoroetil, ou 2,2,2-trifluoroetil. Ainda mais especificamente, R^2 é hidrogénio ou etil. Ainda de maior preferência, R^2 é hidrogénio.

Numa outra realização da Invenção, R^2 é hidrogénio.

Numa outra realização da invenção, R^2 é alquilo como opção substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^8 . Especificamente, R^2 é alquilo, em que o alquilo é como opção substituído por um, dois, ou três grupos de R^8 ; e cada R^8 , quando presente, é selecionado de forma independente a partir de amino, alquilamino, dialquilamino e halo. Ainda mais especificamente, R^2 é metil, etil, propil, isopropil, *tert*-buril, 3-aminopropil, 3-(*N*-metilomina)-isopropil, 3-(*N,N*-dimetilomina)-propil, 2-fluoroetil, ou 2,2,2-trifluoroetil. Ainda mais especificamente, R^2 é etil.

Outra realização (C) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^4 é como opção substituído por alquilo. Especificamente, R^4 é metil ou etil. Mais especificamente, R^4 é metil.

Outra realização (D) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^6 é como opção substituído por acetil. Especificamente, R^6 é alquilcarbonil. Mais especificamente, R^6 é acetil.

Outra realização (E) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^6 é como opção fenil substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 . Especificamente, R^6 é fenil como opção substituído por um ou dois grupos de R^9 ; e cada R^9 , quando presente, é selecionado de forma independente a partir de aril, halo,

alcoxi, ariloxi e haloalquilo. Mais especificamente, R^6 é fenil como opção substituído por um ou dois grupos de R^9 ; e cada R^9 , quando presente, é selecionado de forma independente a partir de fenil, fluoro, cloro, metoxi, feniloxi e trifluorometil. Ainda mais especificamente, R^6 é fenil, fenil opcionalmente substituído por fenil, fluorofenil, difluorofenil, clorofenil, diclorofenil, fenil opcionalmente substituído por cloro e fluoro, metoxifenil, dimetoxifenil, feniloxifenil, ou trifluorometilfenil. Ainda mais especificamente, R^6 é fenil, 2- fenil- fenil, 3- fenil- fenil, 4- fenil- fenil, 2- fluorofenil, 3- fluorofenil, 4- fluorofenil, 2,3- difluorofenil, 2,4- difluorofenil, 2,5- difluorofenil, 2,6- difluorofenil, 2,6- difluorofenil, 3,4- difluorofenil, 3,5- difluorofenil, 2- clorofenil, 3- clorofenil, 4- clorofenil, 2,3- diclorofenil, 2,4- diclorofenil, 2,5- diclorofenil, 2,6- diclorofenil, 3,4- diclorofenil, 3,5- diclorofenil, 3- cloro, 4- flúor- fenil, 2, metoxifenil, 3- metoxifenil, 4- metoxifenil, 2,3- dimetoxifenil, 2,4- dimetoxifenil, 2,5- dimetoxifenil, 2,6- dimetoxifenil, 3,4- dimetoxifenil, 3,5- dimetoxifenil, 5- feniloxifenil, 2- trifluorometilfenil, 3- trifluorometilfenil, ou 4- trifluorometilfenil.

Outra realização (F) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^6 é fenil substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 .

Outra realização (G) da Invenção é direcionada para um Composto da Fórmula I, em que R^6 é heteroaril opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 .

Uma realização mais específica (G1) da realização G é um Composto da Fórmula I, em que R^6 é um heteroaril de 6 elementos opcionalmente substituído por um ou dois R^9 . Mais especificamente, R^6 é piridinil, pirazinil, pirimidinil, ou piridazinil em que cada um é opcionalmente substituído por um R^9 , em que R^9 , quando presente, é halo. Ainda mais especificamente, R^6 é piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoropiridin-4-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, piridazin-3-il, ou piridazin-4-il, cada um deles opcionalmente substituído por um ou dois R^9 .

Numa realização ainda mais específica (G2) da realização G, é um Composto da Fórmula I, em que R^6 é pirazinil, pirimidinil, ou piridazinil, cada um deles opcionalmente substituído por um R^9 , em que R^9 , quando presente, é halo. Ainda mais especificamente, R^6 é pirazina-2-il, pirazina-3-il, pirimidina-4-il, pirimidina-5-il, piridazina-3-il, ou piridazina-4-il.

Uma realização mais específica (G3) da realização G é um Composto da Fórmula I, em que R^6 é um heteroalrilo de 5 elementos opcionalmente substituído por um ou dois R^9 . Especificamente, R^6 é pirazolil, imidazolil, tienil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, furanil, pirrolil, triazolil, ou tetrazolil, cada um opcionalmente substituído por um R^9 , em que R^9 , quando presente, é alquilo, arilalquilo, ciano, aril, alcóxicarbonil, ou halo. Mais especificamente, R^6 é pirazol-1-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, imidazol-1-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, imidazol-5-il, tien-2-il, tien-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxazol-2-il,

oxazol- 4-il, oxazol- 5-il, 1,2,3- oxadiazol- 4-il, 1,2,3- oxadiazol- 5-il, 1,3,4- oxadiazol- 2-il, 1,2,4- oxadiazol- 3-il, 1,2,4- oxadiazol- 5-il, furano- 2-il, furano- 3-il, pirrol- 1-il, pirrol- 2-il, pirrol- 3-il, triazol- 1-il, triazol- 4-il, triazol- 5-il, tetrazol- 1-il; cada um deles é opcionalmente substituído por um R⁹, em que R⁹, quando presente, é metil, benzil, ciano, fenil, N- tert-butoxicarbonil, ou cloro. Ainda mais especificamente, R⁶ é pirazol- 3-il, pirazol- 4-il, pirazol- 5-il, imidazol- 2-il, imidazol- 4-il, imidazol- 5-il, tien- 2-il, tien- 3-il, tiazol- 2-il, tiazol- 4-il, tiazol- 5-il, oxazol- 2-il, oxazol- 4-il, oxazol- 5-il, isoxazol- 3-il, isoxazol- 4-il, isoxazol- 5-il, 1,2,3- oxadiazol- 4-il, 1,2,3- oxadiazol- 5-il, 1,3,4- oxadiazol- 2-il, 1,2,4- oxadiazol- 3-il, 1,2,4- oxadiazol- 5-il, furano- 2-il, furano- 3-il, pirrol- 2-il, pirrol- 3-il, triazol- 4-il, triazol- 5-il, ou tetrazol- 5-il; cada um deles é opcionalmente substituído por um R⁹, em que R⁹, quando presente, é metil, benzil, ciano, fenil, N- tert-butoxicarbonil, ou cloro.

Uma realização mais específica (G4) da realização G é um Composto da Fórmula I, em que R⁶ é tienil, pirrolil, furanil, pirazolil, tiazolil, isoxazolil, imidazolil, triazolil, ou tetrazolil, cada um deles é opcionalmente substituído por um R⁹, em que R⁹, quando presente, é metil, benzil, ciano, fenil, N- tert-butoxicarbonil, ou cloro. Especificamente, R⁶ é tien- 2-il, tien- 3-il, pirrol- 2-il, furano- 2-il, furano- 3-il, pirazol- 3-il, pirazol- 4-il, pirazol- 5-il, tiazol- 2-il, tiazol- 5-il, isoxazol- 4-il, imidazol- 5-il, triazol- 5-il, tetrazol- 5-il, cada um deles opcionalmente substituído por um R⁹, em que R⁹, quando presente, é metil, benzil, ciano, fenil, N- tert-butoxicarbonil, ou cloro. Mais especificamente, R⁶ é tien-

2-il, tien- 3-il, 5- ciano- tien- 2-il, 4- metil, tien- 2-il, 4- metil- tien- 3-il, 5- cloro- tien- 5- il, 5- tien- 2- il, pirrol- 2-il, *N- tert- butoxicarbonil- pirrol- 2-il*, *N- metil- pirrol- 2-il*, furano- 2-il, furano- 3-il, pirazol- 4-il, *N- benzil- pirazol- 4-il*, pirazol- 5- il, tiazol- 2-il, tiazol- 5-il, isoxazol- 4-il, imidazol- 5-il, triazol- 5-il, tetrazol- 5-il.

Uma realização mais específica (G5) da realização G é um Composto da Fórmula I, em que R⁶ é tien- 2-il, tien- 3-il, pirrol- 2-il, furano- 2-il, furano- 3-il, ppirazol- 3-il, pirazol- 4-il, pirazol- 5-il, tiazol- 2-il, tiazol- 5-il, isoxazol- 4-il, imidazol- 5-il, traizol- 5-il, ou tetrazona- 5-il, cada um deles é opcionalmente substituído por um R⁹, em que R⁹, quando presente, é metil, benzil, ciano, fenil, *N-tert- butoxicarbonil*, ou cloro.

Uma realização mais específica (G6) da realização G é um composto da fórmula I, em que R⁶ é indolil, benzimidazolil, benzofuranolil, benzoxazolil, ou benzoisoxazolil, cada um deles é opcionalmente substituído por 1,2,3,4 ou 5 grupos de R⁹. Especificamente, R⁶ é indolil- 2-il, indolil- 3-il, indolil- 4-il, indolil- 5-il, indolil- 6-il, indolil- 7-il, benzimidazol- 2-il, benzimidazol- 4-il, benzimidazol- 5-il, benzimidazol- 6-il, benzimidazol- 7-il, benzofurano- 2-il, benzofurano- 3-il, benzofurano- 4-il, benzofurano- 5-il, benzofurano- 6-il, benzofurano- 7-il, benzoxazol- 2-il, benzoxazol- 4-il, benzoxazol- 5-il, benzoxazol- 6-il, benzoxazol- 7-il, benzoisoxazol- 3-il, benzoisoxazol- 4-il, benzoisoxazol- 5-il, benzoisoxazol- 6-il, ou benzoisoxazol- 7-il; cada um deles é opcionalmente substituído por 1, 2,

3, 4 ou 5 grupos R^9 . Mais especificamente, R^6 é indol- 6-il.

Outra realização da Invenção (H) é um Composto da Fórmula I, em que R^1 é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, opcionalmente substituído por cicloalquilo, opcionalmente heterocicloalquilalquilo substituído, ou opcionalmente arilalquilo substituído; X é -NH-; R^2 é hidrogénio ou alquilo, em que o alquilo é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de R^8 ; R^4 é alquilo; R^5 é hidrogénio; R^6 é fenil ou heteroaril, em que o fenil e heteroaril são opcionalmente substituídos por um, dois ou três grupos de R^9 ; cada R^8 , quando presente, é independentemente amino, alquilamino, dialquilamino, ou halo; cada R^9 , quando presente, é independentemente alquilo, arilalquilo, ciano, aril, alcóxicarbonil, ou halo.

Outra realização da Invenção (J) é um Composto da Fórmula I, em que R^6 é pirazol- 3-il, pirazol- 4-il, pirazol- 5-il, imidazol- 2-il, imidazol- 4-il, imidazol- 5-il, tien- 2-il, tien- 3-il, tiazol- 2-il, tiazol- 4-il, tiazol- 5-il, oxazol- 2-il, oxazol- 4-il, oxazol- 5-il, isoxazol- 3-il, isoxazol- 4-il, isoxazol- 5-il, 1,2,3- oxadiazol- 4-il, 1,2,3- oxadiazol- 5-il, 1,3,4- oxadiazol- 2-il, 1,2,4- oxadiazol- 3-il, 1,2,- oxadiazol- 5-il, furano- 2-il, furano- 3-il, pirrol- 2-il, pirrol- 3-il, triazol- 4-il, triazol- 5-il, ou tetrazol- 5-il; cada um deles é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 .

Outra realização (K) da Invenção é um Composto da Fórmula I, em que R^1 é alquilo ou cicloalquilo; R^4 é metil; e R^6 é

heteroaril, opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^9 . Especificamente, cada R^9 , quando presente, é independentemente alquilo, arilalquilo, ciano, aril, alcoxicarbonil, ou halo. Especificamente, R^6 é pirazol- 3-il, pirazol- 4-il, pirazol- 5-il, imidazol- 4-il, imidazol- 5-il, tien- 2-il, tien- 3-il, tiazol- 2-il, tiazol- 4-il, tiazol- 5-il, oxazol- 4-il, oxazol- 5-il, isoxazol- 4-il, isoxazol- 5-il, 1,2,3- oxadiazol- 4-il, 1,2,3- oxadiazol- 5-il, 1,3,4- oxadiazol- 2-il, 1,2,4- oxadiazol- 3-il, 1,2,4- oxadiazol- 5-il, furano- 2-il, furano- 3-il, pirrol- 2-il, pirrol- 3-il, triazol- 4-il, triazol- 5-il, ou tetrazol - 5-il; cada um deles é opcionalmente substituído por um R^9 , em que R^9 , quando presente, é metil, benzil, ciano, fenil, ou *N-tert*-butoxicarbonil.

Uma realização mais específica (K1) da realização K é um Composto da Fórmula I, em que R^2 é hidrogénio.

Uma realização mais específica (K2) da realização K é um Composto da Fórmula I, em que R^2 é metilo ou etila.

Outra realização (L) da Invenção é um Composto da Fórmula I, em que R^1 é alquilo ou cicloalquilo; R_4 é metilo; e R_6 é fenil opcionalmente substituído por um ou dois grupos R_9 . Especificamente, cada R_9 , quando presente, é independentemente halo, alcoxi, ou haloalquilo.

Outra realização (M) da Invenção é um Composto da Fórmula I, em que R_1 é alquilo ou cicloalquilo; R_4 é metilo; e R_2 é hidrogénio.

Outra realização (N) da Invenção é um Composto da Fórmula I, em que R1 é alquilo ou cicloalquilo; R4 é metil; e R2 é alquilo opcionalmente substituído.

Também descrito aqui é um método para o tratamento de doença, distúrbio, ou síndrome, em que a doença está associada a actividades celulares incontroladas, anormais e/ ou indesejáveis, provocada directa ou indirectamente por PI3K α , cujo método compreende a administração a um humano que necessita de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou II, ou um sal, solvente farmacologicamente aceite, ou um seu composto farmacológico. Especificamente, o Composto é da Fórmula I.

Também descrito aqui é um método para o tratamento de doença, distúrbio, ou síndrome, em que o método compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou II, ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, ou uma composição farmacológica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I e um portador, excipiente ou diluente aceite. Especificamente, a doença é cancro. Mais especificamente, o cancro é cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal, cancro endométrico, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cancro dos pulmões de células pequenas, melanoma, cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro pancreático, carcinoma da próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), ou carcinoma da tiróide. Ainda mais especificamente, o cancro é cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal, ou glioblastoma.

Também descrito aqui, é um método para o tratamento de doença, distúrbio, ou síndrome, em que o método compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula II, ou um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, ou uma composição farmacológica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula II e um portador, excipiente ou diluente aceite. Especificamente, a doença é cancro. Mais especificamente, o cancro é cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal, cancro endométrico, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cancro dos pulmões de células pequenas, melanoma, cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro pancreático, carcinoma da próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), ou carcinoma da tiróide. Ainda mais especificamente, o cancro é cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal, ou glioblastomas.

Também descrito aqui, é um método para inibir a actividade proliferativa numa célula, compreendendo o método a administração a uma célula ou várias células de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou II, ou um sal, solvente ou um pró-medicação farmacologicamente aceite, ou uma sua composição farmacológica. Especificamente, o Composto é da Fórmula I.

Os compostos da invenção podem ser empregues num método de rastreio para agentes candidatos que se ligam, por exemplo, a PI3K α . A proteína fica ligada a um apoio, e um composto da invenção é acrescentado ao ensaio. Como alternativa, o composto da invenção fica ligado ao apoio e a proteína é

acrescentada. Podem procurar-se classes de agentes candidatos, entre os quais novos agentes de ligação, que incluem anticorpos específicos, agentes de ligação não naturais identificados em rastreios de livrarias químicas, análogos peptídeos, etc. De particular interesse, há os ensaios de rastreio para agentes candidatos que têm uma baixa toxicidade para células humanas. Uma grande variedade de ensaios pode ser utilizada para este fim, incluindo ensaios de ligação de proteína-proteína com o rótulo de "in vitro", ensaios de alteração de movimento eletroforético, ensaios de imunidade para a ligação de células, ensaios funcionais (ensaios de fosforilação, etc), e outros semelhantes.

A determinação da ligação do agente candidato a, por exemplo, PI3K α , pode ser feita de inúmeras maneiras. Num exemplo, o agente candidato (o composto da invenção) é rotulado, por exemplo com um meio fluorescente ou radioactivo e a ligação é determinada de forma directa. Por exemplo, isto pode ser feito prendendo toda ou uma parte da proteína PI3K α a um apoio sólido, acrescentando um agente rotulado (por exemplo, um composto da invenção no qual pelo menos um átomo foi substituído por um isótopo detectável), retirando-se qualquer reagente em excesso, e determinando-se se a quantidade do rótulo é a que está presente no apoio sólido. Vários passos de bloqueamento e de lavagem podem ser utilizados, tal como é conhecido nesta arte.

O termo "rotulado", tal como é usado aqui, pretende incluir tanto a rotulagem directa como indirecta com um composto que fornece um sinal detectável, por exemplo, de radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticorpos,

partículas como partículas magnéticas, etiquetas quimioluminescentes, ou moléculas de ligação específicas, e outros semelhantes. As moléculas de ligação específicas incluem pares, tais como biotina e estreptavidina, digoxina e antidigoxina, e outras semelhantes. Para os elementos de ligação específicos, o elemento complementar seria normalmente rotulado com uma molécula que permite a deteção, de acordo com procedimentos conhecidos, tal como descrito acima. O rótulo pode fornecer um sinal detectável de forma directa ou indirecta.

Em algumas realizações, apenas um dos componentes é rotulado. Por exemplo, a proteína PI3K α pode ser rotulada em posições de tirosina usando ^{125}I , ou com fluoróforos. Como alternativa, mais do que um componente pode ser rotulado com diferentes rótulos; usando ^{125}I para proteínas, por exemplo, e um fluoróforo para os agentes candidatos.

Os compostos da invenção podem ser também usados como concorrentes para rastrear mais candidatos a medicamentos. Os termos "agente bioactivo candidato" ou "candidato a medicamento" ou equivalentes gramaticais, tal como usados aqui, descrevem qualquer molécula, por exemplo, proteína, oligopeptídeo, pequena molécula orgânica, polissacarídeo, polinucleotídeo, etc, a ser testado para bioactividade. Deverão ser capazes de alterar, de forma directa ou indirecta, o fenótipo de proliferação celular ou a expressão da sequência de proliferação celular, incluindo tanto as sequências do ácido nucleico, como as sequências das proteínas. Noutros casos, a alteração da ligação e/ ou actividade da proteína de proliferação celular é rastreada. No caso em que a proteína de ligação ou a actividade é

rastreada, algumas realizações excluem as moléculas que são já conhecidas para ligar a uma proteína em particular. Realizações exemplares de ensaios descritos aqui, incluem agentes candidatos que não ligam a proteína alvo no seu estado nativo endógeno, expresso aqui como agentes "exógenos". Num exemplo, os agentes exógenos excluem anticorpos de PI3K α .

Os agentes candidatos podem englobar várias classes químicas, embora habitualmente sejam moléculas orgânicas com um peso molecular de mais de cerca de 100 e menos de cerca de 2500 daltons. Os agentes candidatos compreendem grupos funcionais necessários para a interação estrutural com proteínas, em particular a ligação com hidrogénio e a ligação lipofílica, e incluem habitualmente pelo menos um grupo amino, carbonil, hidroxil, éter, ou carboxil, por exemplo, pelo menos dois dos grupos químicos funcionais. Os agentes candidatos compreendem muitas vezes estruturas carbocíclicas ou heterocíclicas e/ ou estruturas aromáticas ou poliaromáticas substituídas por um ou mais dos grupos funcionais anteriores. Os agentes candidatos também são encontrados entre biomoléculas incluindo os peptídeos, sacarídeos, ácidos gordos, esteróides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estruturais, ou suas combinações.

Os agentes candidatos são obtidos a partir de uma grande variedade de fontes, incluindo livrarias de compostos sintéticos ou naturais. Por exemplo, estão disponíveis vários meios para síntese aleatória ou direcionada de uma grande variedade de compostos orgânicos e de biomoléculas, incluindo a expressão de oligonucleotídeos aleatórios. Como

alternativa, estão disponíveis ou são produzidas rapidamente livrarias de compostos naturais na forma de extratos de bactérias, fungos, plantas e animais. Além disso, as livrarias e os compostos produzidos de forma natural ou sintética são rapidamente modificados através de meios convencionais químicos, físicos e bioquímicos. Agentes farmacológicos conhecidos podem ser sujeitos a modificações químicas aleatórias, tais como acilação, alquilação, esterificação, amidificação para produzir análogos estruturais.

Num exemplo, a ligação do agente candidato é determinada através do uso de ensaios de ligação concorrentes. Neste exemplo, o concorrente é um meio de ligação conhecido para ligar o PI3K α , tais como um anticorpo, peptídeo, parceiro de ligação, ligante, etc. Sob certas circunstâncias, poderá haver ligação concorrente entre o agente candidato e o meio de ligação, com o meio de ligação a deslocar o agente candidato.

Em algumas realizações, o agente candidato é rotulado. Tanto o agente candidato, como o seu concorrente, ou ambos, é acrescentado primeiro à proteína PI3K α durante um tempo suficiente para permitir a ligação, caso esteja presente. As incubações podem ser efectuadas a qualquer temperatura que facilite a actividade óptima, habitualmente entre 4 °C e 40 °C.

Os períodos de incubação são seleccionados para a actividade óptima, mas também podem ser optimizados para facilitar rastreio de rendimento altamente rápido. Habitualmente

entre 0,1 e 1 hora será suficiente. O reagente em excesso é geralmente removido ou tirado com lavagem. O segundo componente é depois acrescentado, e a presença ou ausência do componente rotulado é seguida para indicar a ligação.

Num exemplo, o concorrente é primeiro acrescentado, seguido pelo agente candidato. A deslocação do concorrente é uma indicação que o agente candidato se está a ligar a PI3K α e é assim capaz de se ligar a, e potencialmente modular, a actividade de PI3K α . Nesta realização, qualquer componente pode ser rotulado. Deste modo, por exemplo, se o concorrente for rotulado, a presença do rótulo na solução de lavagem indica deslocação pelo agente. Como alternativa, se o agente candidato for rotulado, a presença do rótulo no apoio indica deslocação.

Numa realização alternativa, o agente candidato é primeiro acrescentado, com incubação e lavagem, seguido pelo concorrente. A ausência de ligação pelo concorrente pode indicar que o agente candidato está ligado a PI3K α com uma maior afinidade. Deste modo, se o agente candidato estiver rotulado, a presença do rótulo no apoio, juntamente com uma falta de ligação concorrente, pode indicar que o agente candidato é capaz de se ligar a PI3K α .

Poderá ser importante identificar o local de ligação de PI3k α . Isto pode ser feito de várias maneiras. Numa realização, logo que PI3k α é identificada como ligação do agente candidato, o PI3k α é fragmentado ou modificado e os ensaios são repetidos para identificar os componentes necessários para a ligação.

A modulação é testada através de rastreio para os agentes candidatos capazes de modular a actividade de PI3k α , compreendendo os passos de combinação de um agente candidato com PI3k α , tal como anteriormente, e a determinação da alteração na actividade biológica de PI3k α . Deste modo, nesta realização, o agente candidato deveria ligar-se (embora isto possa não ser necessário), e alterar a sua actividade biológica ou bioquímica, tal como definido aqui. Os métodos incluem, tanto os métodos de rastreio *in vitro*, como de rastreio *in vivo* de alterações de células na viabilidade e morfologia celular, entre outros.

Como alternativa, o rastreio diferencial pode ser usado para identificar candidatos a medicamentos que se ligam ao nativo PI3k α , mas que não se podem ligar ao modificado PI3k α .

Os controlos positivos e os controlos negativos podem ser usados nos ensaios. Por exemplo, todas as amostras de controlo e de teste são realizadas pelo menos em triplicado para se obter resultados estatisticamente significativos. A incubação de amostras é durante algum tempo suficiente para a ligação do agente à proteína. A seguir à incubação, as amostras são lavadas para se retirar qualquer material ligado não específico e a quantidade de ligados, geralmente rotulado como agente determinado. Por exemplo, em que um rádiomarcador é usado, as amostras podem ser contadas por um contador de cintilação para se determinar a quantidade de composto ligado.

Uma variedade de outros reagentes pode ser incluída nos ensaios de rastreio. Estes incluem reagentes como sais, proteínas neutras, por exemplo, albumina, detergentes, etc., que podem ser usados para facilitar a ligação proteína-proteína e/ou reduzir interações não específicas ou de fundo. Além disso, podem ser usados reagentes que poderiam melhorar a eficácia do ensaio, tais como inibidores de protease, inibidores de nucleases, agentes anti-microbianos, etc. A mistura de componentes pode ser acrescentada, de modo a servir para a ligação necessária.

Um perito nesta arte iria entender que certos complexos cristalizados, ligantes de proteína-proteína, em particular complexos de ligante-ligante-PI3K α , e as suas coordenadas de estrutura de raios-X correspondente podem ser usados para revelar nova informação estrutural útil para a compreensão da actividade biológica das quinases, tal como descrito aqui. Além disso, as características estruturais chave das proteínas referidas anteriormente, em particular, a forma do local de ligação do ligante, são úteis em métodos para designar ou identificar moduladores selectivos de quinases e para resolver as estruturas de outras proteínas com características semelhantes. Esses complexos ligantes, com compostos da invenção como seu componente ligante, são um aspecto da invenção.

Além disso, um perito nesta arte teria em conta que esses cristais de qualidade de raios-X apropriados podem ser usados como parte de um método de identificação de um agente candidato capaz de se ligar e modular a actividade da quinase. Esses métodos podem ser caracterizados pelos seguintes aspectos: a) introdução de um programa de

computador apropriado, informação a definir um domínio de ligação de um ligante de uma quinase numa conformidade (por exemplo, tal como definido pelas coordenadas de estrutura de raio-X obtidas a partir de cristais de qualidade de raio-X apropriadas, tal como descrito acima), em que o programa de computador cria um modelo das estruturas de três dimensões do domínio de ligação do domínio, b) introdução de um modelo da estrutura de três dimensões de um agente candidato no programa de computador, c) super imposição do modelo do agente candidato no modelo de ligação do ligante, e d) avaliação da possibilidade do modelo de agente candidato encaixar espacialmente no domínio de ligação do ligante. Os aspectos a-d não têm necessariamente de seguir a ordem acima. Esses métodos podem ainda incorporar: a realização de um projecto de medicamento racional com o modelo da estrutura de três dimensões, e seleccionar um agente candidato potencial juntamente com o modelo de computador.

Além disso, um perito nesta arte teria em conta que esses métodos podem ainda incorporar: a utilização de um agente candidato, determinado de modo a encaixar espacialmente num domínio de ligação de ligante, num ensaio de actividade biológica para a modulação da quinase, e determinar se o referido agente candidato modula a actividade da quinase no ensaio. Esses métodos podem igualmente incluir a administração do agente candidato, determinado para modular a actividade da quinase, a um mamífero que sofre de uma condição tratável por modulação de quinase, tal como as descritas acima.

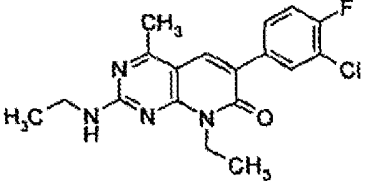
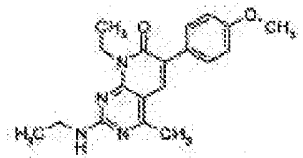
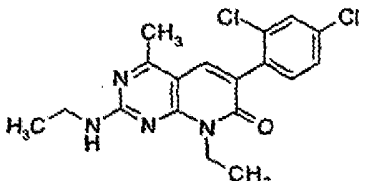
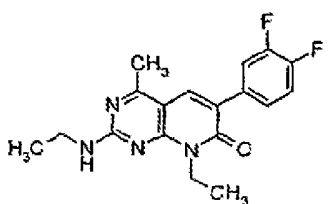
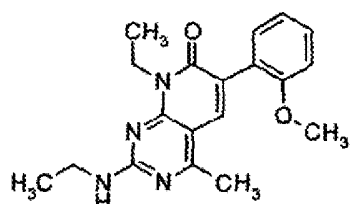
Além disso, um perito na arte teria em conta que os compostos da invenção podem ser usados num método para avaliar a capacidade de um agente de teste se se associarem a uma molécula ou um complexo modular que compreende um domínio de ligação de ligantes de uma quinase. Esse método pode ser caracterizado pelos seguintes aspectos: a) criação de um modelo de computador de uma bolsa de ligação de quinase, b) utilização de algoritmos computacionais para realizar uma operação de encaixe entre o agente teste e o modelo de computador da bolsa de ligação, e c) análise dos resultados da operação de encaixe para quantificar a associação entre o agente teste e o modelo de computador da bolsa de ligação.

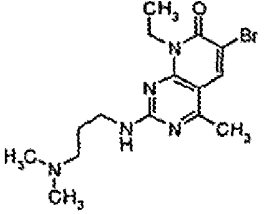
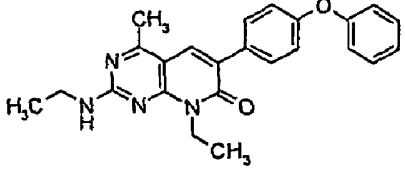
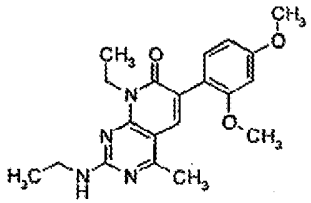
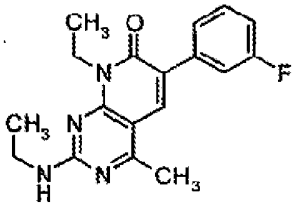
Compostos Representativos

Os compostos representativos da invenção são apresentados a seguir. Os exemplos são meramente ilustrativos e não limitam o âmbito da invenção de nenhuma maneira. Os compostos da invenção são nomeados de acordo com a aplicação sistemática das regras de nomenclatura concordadas pela International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), e o Chemical Abstracts Service (CAS). Os nomes foram gerados usando software de nomeação de rótulos ACD de libertação 8.00, versão de produto 8,08.

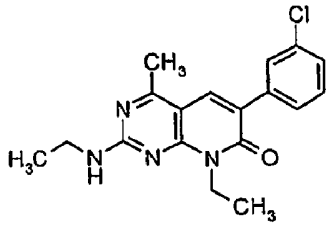
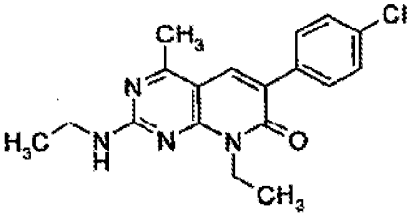
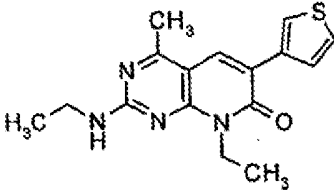
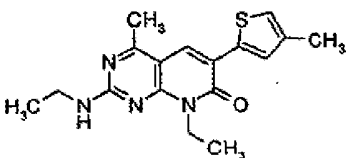
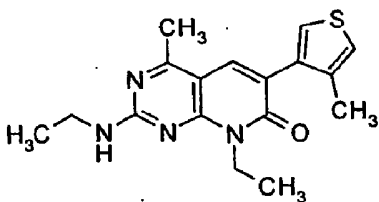
Tabela 1

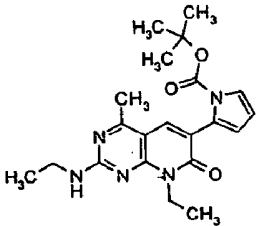
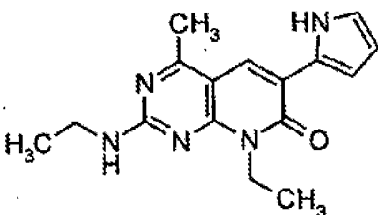
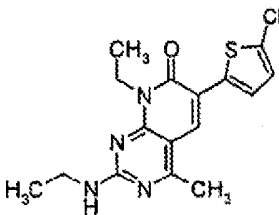
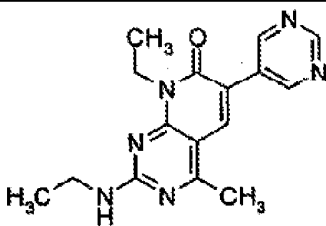
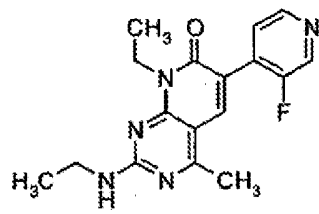
Exemplo	Estrutura	Nome
1		8- etila -2- (etilamina)-4- metil -6- fenilpirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
2		6- bromo -8- etil -4- metil -2- [(1- metiletila)amino]pirido[2,3- d]pirimidina- 7(8H) -um
3		6-bromo-2-[(1,1- dimetiletil)amino] -8- etila -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H)-um
4		6- bipenil -4- il-8- etila -2- (etilamina) -4-metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
5		6- (2,4-difluorofenil) -8- etila -2- (etilamina)- 4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um

6		6- (3-cloro-4-fluorfenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
7		8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- [4- (metiloxi)fenil]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
8		6- (2,4-diclorofenil) -8- etila -2- (etilamina)-4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
9		6- (3,4-difluorfenil) -8- etila -2- (etilamina)- 4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um
10		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- [2- (metiloxi)fenil]pirido[2,3-

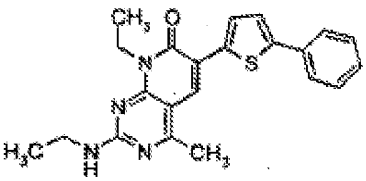
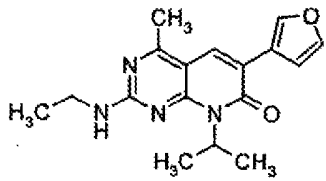
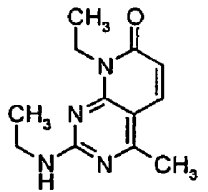
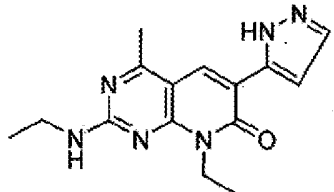
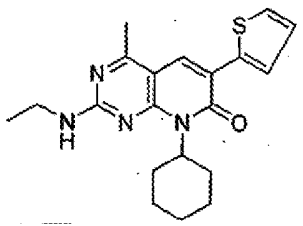
		d]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
11		6-bromo -2- {[3- (dimetilomina)propil]amino} -8- etila -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
12		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- [4- (feniloksi)fenil]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
13		6-[2,4-bis(metiloksi)fenil] -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3 <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
14		8-etila -2- (etilamina) -6- (3- fluorfenil) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um

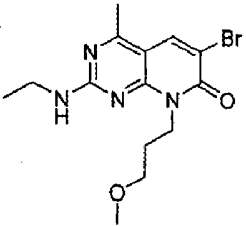
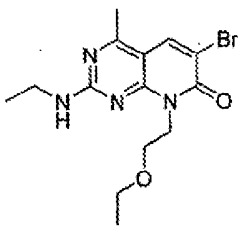
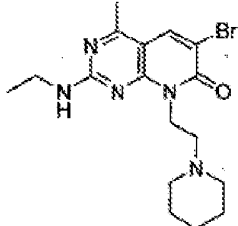
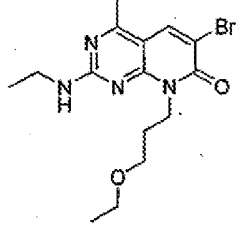
15		8- etila -2- (etilamina) -6- (2-fluorfenil) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
16		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- [3- (trifluormetil)fenil]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um
17		8- etila -2- (etilamina) -6- (4-fluorfenil) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
18		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (2- tienil)pirido[2,3- <i>d</i>]primidina - 7(8 <i>H</i>) -um
19		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- [3- (metiloxi)fenil]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um

20		6- (3-clorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
21		6- (4-clorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
22		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (3- tienil)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
23		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (4-metil- 2-tienil)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um
24		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (4-metil- 3-tienil)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um

25		1,1- dimetil 2-[8-etila -2- (etilamina)-4- metil -7- oxi-7,8- diHidropirido[2,3- d]pirimidina-6-il] -1H- pirrol - 1- carboxilato
26		8- etila -2 (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirrol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
27		6- (5-cloro -2- tienil)-8- etila-2- (etilamina)- 4-metilpirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
28		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- pirimidina -5- ilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
29		8- etila -2- (etilamina) -6- (3- fluorpirimidina -4- il) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um

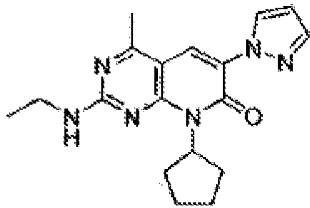
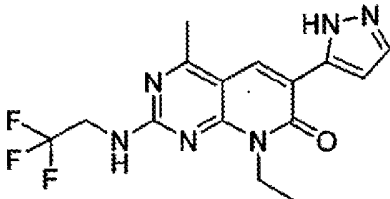
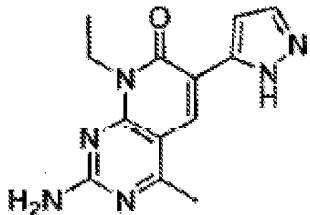
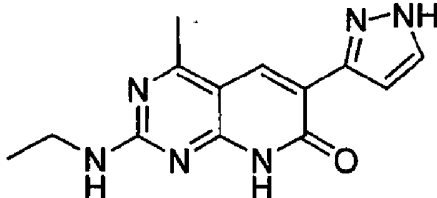
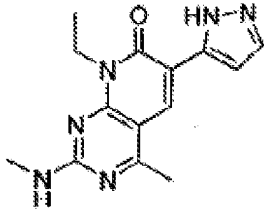
30		8- etila -2- (etilamina) -6- furano -3- il-4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
31		8- etila-2- (etilamina) -4- metil -6- [1- (fenilmetil) -1 <i>H</i> - pirazol -4- il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um
32		6- bromo -2- (etilamina) -4- metil -8- (1- metiletil)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um
33		2- (etilamina) -4- metil -8- (1- metiletil) -6- (2-tienil)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) -um
34		8- etila -2- (etilamina) -6- (1 <i>H</i> -indol -6- il) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um

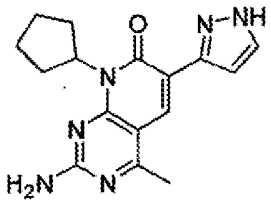
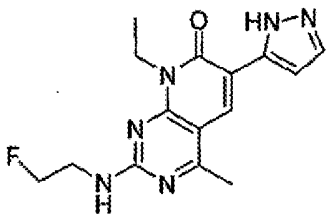
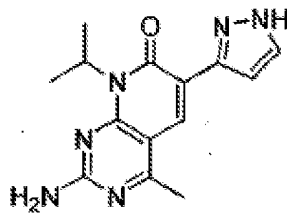
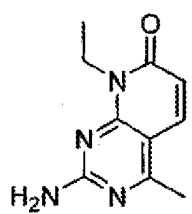
35		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (5- fenil- 2-tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
36		2- (etilamina) - 6 - furano -3- il -4- metil -8-(1- metiletil) pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) - um
37		8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
38		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) - um
39		8- ciclohexil -2- (etilamina) - 4- metil -6- (2- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um

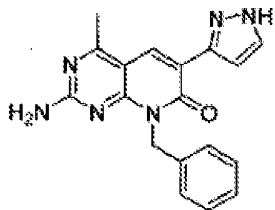
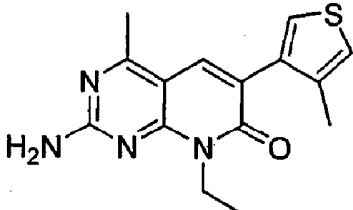
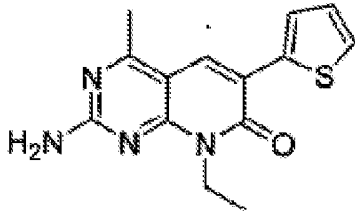
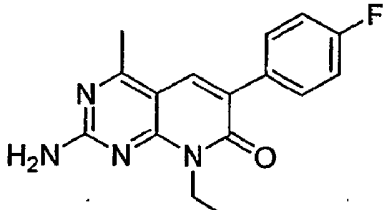
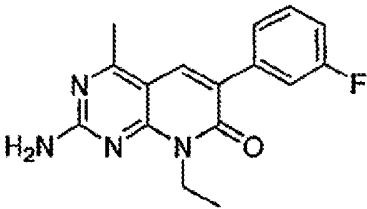
40		6- bromo -2- (etilamina) -4- metil -8- [3- (metiloxi)propil]pirido[2,3- d]pirimidina- 7(8H) -um
41		6- bromo -2- (etilamina) -8- [2- (etiloxi)etil] -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
42		6- bromo -2- (etilamina) -4- metil -8- (2- piperidina-1-iletel)pirido[2,3- d]pirimidina- 7(8H) -um
43		6- bromo -2- (etilamina) -8- [3- (etiloxi)propil] -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um

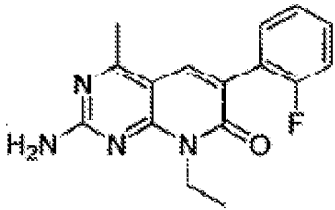
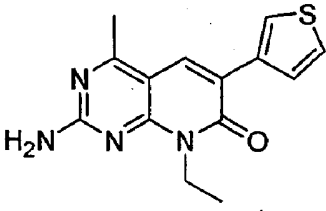
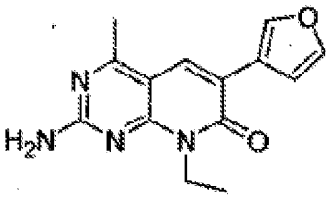
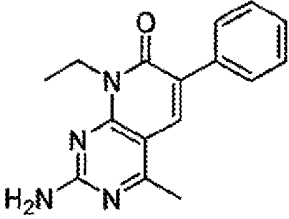
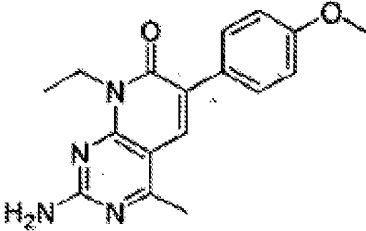
44		6- bromo -2- (etilamina) -4- metil -8- {3-[(1- metiletil)oxi]propil}pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
45		6- bromo -2- (etilamina) -8- (3- Hidroxipropil)- 4- metilpirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
46		6- bromo -2- (etilamina) -8- (2- Hidroxietil)- 4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
47		6- bromo -8- ciclopropil -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
48		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (1,3- Tiazol -2- il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um

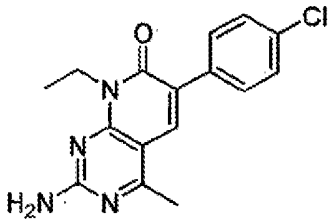
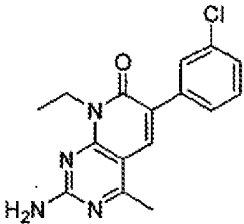
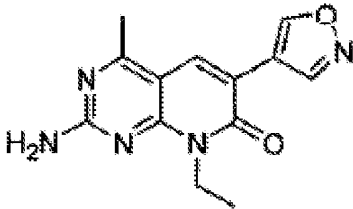
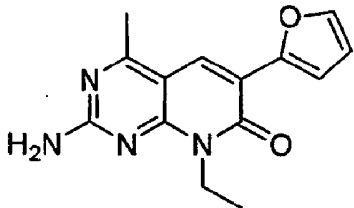
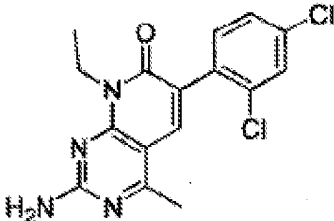
49		6- bromo -8- ciclopentil -2- (etilamina) -4 - metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
50		8- ciclopentil -2- (etilamina) - 4- metil -6- (1 <i>H</i> - pirazol-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- um
51		2- (etilamina) -4- metil -8- (1- metiletil) -6- (1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
52		8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (1 <i>H</i> - pirazol-1-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina -7(8 <i>H</i>) - um
53		2- (etilamina) -4- metil -8- (1- metiletil) -6- (1 <i>H</i> - pirazol-1-il) pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um

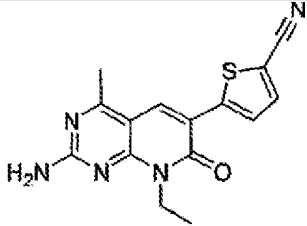
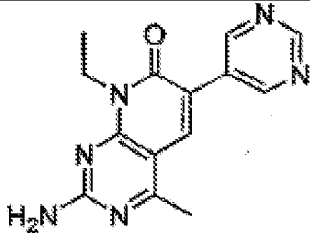
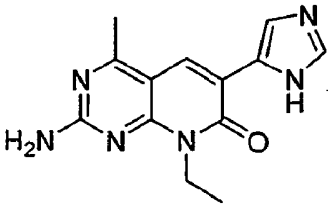
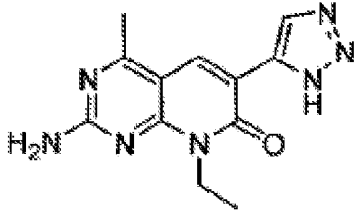
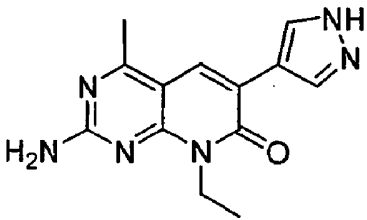
54		8- ciclopentil -2- (etilamina) - 4- metil -6- (1H- pirazol-1-il)pirio[2,3- d]pirimidina -7(8H) - um
55		8- etila -4- metil -6- (1H- pirazol-5-il) -2- [(2,2,2- trifluoretil)amino]pirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
56		2- amino -8- etila -4- metil -6- (1H-pirazol-5- il)pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
57		2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol -3- il)pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
58		8- etila -4- metil -2- (metilomina) -6- (1H- pirazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) - um

59		2- amino -8- ciclopentil -4- metil -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7 (8H) - um
60		8- etila -2- [(2- fluoretil)amino] -4- metil -6- (1H-pirazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidina- 7 (8H) -um
61		2- amino -4- metil -8- (1- metiletil) -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7 (8H) - um
62		2-amino-8-etila-4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7 (8H) -um

63		2- amino -4- metil -8- (fenilmetil) -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) - um
64		2- amino -8- etila -4- metil -6- (4- metil-3- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
65		2- amino -8- etila -4- metil - 6- (2- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um
66		2- amino -8- etila -6- (4- fluorofenil) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
67		2- amino -8- etila -6- (3- fluorofenil) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H) -um

68		2- amino -8- etila -6- (2- fluorofenil) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
69		2- amino -8- etila -4- metil -6- (3- tienil)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7(8 <i>H</i>) -um
70		2- amino -8- etila -6- furano - 3- il -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um
71		2- amino -8- etila -4- metil -6- fenilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina-7(8 <i>H</i>) -um
72		2- amino -8- etila -4- metil -6- [4- (metiloxi)fenil]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7(8 <i>H</i>) -um

73		2- amino -6- (4- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7 (8 <i>H</i>) -um
74		2- amino -6- (3- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7 (8 <i>H</i>) -um
75		2- amino -8- etila -6- isoxazol -4- il -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7 (8 <i>H</i>) -um
76		2- amino -8- etila -6- furano -2- il -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina- 7 (8 <i>H</i>) -um
77		2- amino -6- (2,4-diclorofenil) -8- etila -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7 (8 <i>H</i>) -um

78		5- (2- amino -8- etila -4- metil -7- oxo -7,8- dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 6- il)tiofeno -2- carbonitrilo
79		2- amino -8- etila -4- metil -6- pirimidina -5- ilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina-7 (8 <i>H</i>) -um
80		2- amino -8- etila -6- (1 <i>H</i> - imidazol -5-il) -4- metilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7 (8 <i>H</i>) -um
81		2- amino -8- etila -4- metil -6- (1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol -5- il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7 (8 <i>H</i>) -um
82		2-amino -8- etila -4- metil -6- (1 <i>H</i>)-pirazol -4- il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina - 7 (8 <i>H</i>) -um

83		2- amino -8- etila -4- metil -6- (1,2-tiazol -2- il)pirido[2,3-d]pirimidina-7 (8H) -um
84		2- amino -8- etila -4- metil -6- (1H -tetrazol -5- il)pirido[2,3- d]pirimidina-7 (8H) -um
85		2- amino -8- etila -4- metil -6- (1- metil -1H- Pirrol -2- il) pirido[2,3- d]pirimidina -7 (8H)-um
86		2- amino -6- bromo -8- ciclopentil -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina- 7 (8H) -um
87		2- amino -4,8- dietil -6- (1H- pirazol -5- il)pirido[2,3-d]pirimidina-7 (8H) -um
88		2- amino -8- ciclopentil -4- metil -6- (1,3- tiazol -5- il) pirido[2,3-

		d]pirimidina-7 (8H) -um
--	--	-------------------------

Administração geral

Num aspecto, a invenção fornece composições químicas que compreendem um inibidor de PI3K, de acordo com a invenção e um portador, excipiente ou diluente farmacologicamente aceite. Em algumas das outras realizações específicas, a administração é por via ora. A administração dos compostos da invenção, ou dos seus sais farmacologicamente aceites, na forma pura ou numa composição farmacologicamente apropriada, pode ser efectuada através de outros modos de administração ou agentes para servir utilidades semelhantes. Deste modo, a administração pode ser, por exemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intra-sistémica, ou rectal, na forma sólida, semi-sólida, pó liofilizado, ou formas de dosagem líquida, tais como comprimidos, supositórios, pílulas, cápsula de elástico suave ou de gelatina dura, pós, soluções, suspensões, ou aerossóis, ou outros semelhantes, especificamente em unidades de formas de dosagem para administração simples ou de doses precisas.

As composições irão incluir um portador ou excipiente farmacológico convencional e um composto da invenção como o/um agente activo e, além disso, pode incluir portadores e adjuvantes, etc.

Os adjuvantes incluem agentes de preservação, humedecimento, suspensão, suavização, aromatização, perfumar, emulsionantes e de dispensação. A prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e outros semelhantes. Poderá também ser desejável incluir agentes isotónicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio, e outros semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacológica injectável pode ser conseguida através do uso de agentes retardadores da absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Caso se deseje, uma composição farmacológica da invenção também pode conter pequenas quantidades de substâncias auxiliares, tais como agentes de humedecimento ou de emulsão, agentes de controlo do pH, trietanolamino, hidroxitolueno de butilado, etc.

A escolha da fórmula depende de vários factores, tais como o modo de administração do medicamento (por exemplo, para administração oral, fórmulas na forma de comprimidos, pílulas ou cápsulas) e a biodisponibilidade da substância do medicamento. Recentemente, já foram desenvolvidas fórmulas farmacológicas para medicamentos que revelam pouca biodisponibilidade baseado no princípio em que a biodisponibilidade pode ser aumentada através do aumento da área de superfície, isto é, diminuindo o tamanho das partículas. Por exemplo, a Patente Norte-americana Nr. 4 107 288 descreve uma fórmula farmacológica com partículas com um tamanho no âmbito de 10 a 1 000 nm, na qual o material activo está apoiado numa matriz de ligações

cruzadas de macromoléculas. A Patente Norte-americana Nr. 5 145 684 descreve a produção de uma fórmula farmacológica na qual a substância do medicamento é pulverizada a nanopartículas (sendo o tamanho médio das partículas de 400 nm) na presença de um modificador de superfície e depois dispersa num meio líquido para dar uma fórmula farmacológica que revela uma biodisponibilidade notavelmente alta.

As composições apropriadas para injeção parenteral podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas estéreis ou não estéreis fisiologicamente aceites, e pós estéreis para a reconstituição de soluções ou dispersões estéreis injectáveis. Exemplos de portadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos ou não aquosos apropriados incluem água, etanol, poliois (propilenoglicol, polietileno glicol, glicerol, e outros semelhantes), suas misturas apropriadas, óleos vegetais (tal como azeite) e ésteres orgânicos injectáveis, tal como oleato de etila. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, através do uso de um revestimento, tal como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula necessária, no caso da dispersão e através do uso de surfactantes.

Uma via específica de administração é oral, usando um regime de dosagem diário conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de gravidade da doença-estado a ser tratado.

As formas de dosagem sólidas para a administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos.

Nessas formas de dosagem sólidas, o composto activo é misturado com pelo menos um excipiente (ou portador) habitual inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio ou (a) enchimentos ou extensores, como por exemplo, amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol, e ácido salicílico, (b) ligadores, como por exemplo, derivados da celulose, amido, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e goma de acácia, (c) humidificantes, como por exemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, sódio de croscarmellose, silicatos complexos e carbonato de sódio, (e) retardadores de solução, como por exemplo parafina, (f) aceleradores de absorção, como por exemplo compostos de amónio quaternários, (g) agentes humidificantes, como por exemplo, álcool cetil, e monoestearato glicerol, estereato de magnésio e outros semelhantes, (h) absorventes, como por exemplo, caolina e bentonite, e (i) lubrificantes, como por exemplo, talco, estereato de cálcio, estereato de magnésio, glicóis de polietileno sólidos, sulfato lauril de sódio, ou suas misturas. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem ainda compreender agentes de buffer.

As formas de dosagem sólidas, tal como as descritas acima, podem ser preparadas com revestimentos de conchas, tais como revestimentos entéricos e outros bem conhecidos nesta arte. Podem conter agentes pacificadores, e podem também ter uma composição tal, que libertem o composto ou compostos activos numa determinada parte do tracto intestinal de uma maneira retardadora. Exemplos de composições incorporadas que podem ser usadas são as

substâncias poliméricas e ceras. Os compostos activos podem igualmente ter a forma de microcápsulas, com um ou mais dos excipientes mencionados atrás.

As formas de dosagem líquidas para a administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceites. Essas formas de dosagem são preparadas, por exemplo, através da dissolução, dispersão, etc., de um composto ou compostos da invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceite, e adjuvantes farmacológicos opcionais num portador, tal como, por exemplo, água, salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e outros semelhantes; os agentes e emulsionantes de solubilização, como por exemplo, álcool etila, álcool isopropilo, carbonato etila, acetato etila, álcool benzil, benzoato benzil, propilenoglicol, 1,3- butileno glicol, dimetilformamido; óleos, em particular, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, azeite, óleo de castor e óleo de sésamo, glicerol, álcool de tetrahidrofurfurilo, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano; ou misturas destas substâncias, e outros semelhantes, para assim formar uma solução ou suspensão.

As suspensões, para além dos compostos activos, podem conter agentes de suspensão, como por exemplo, álcoois isoestearilo etoxilados, sorbitol polioxietileno e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e tragacante, ou misturas destas substâncias, e outros semelhantes.

As composições para administrações rectais são, por exemplo, supositórios que podem ser preparados misturando os compostos da presente invenção com, por exemplo, excipientes ou portadores não-irritantes apropriados, tais como manteiga de coco, polietilenoglicol ou uma cera supositório, que são sólidos a temperaturas normais mas líquidos à temperatura corporal e que, por isso, derretem numa cavidade corporal apropriada e libertam o componente activo dentro desse local.

As formas de dosagem para a administração tópica de um composto desta invenção incluem unguentos, pós, pulverizadores e inaladores. O componente activo é misturado sob condições estéreis com um portador fisiologicamente aceite e com quaisquer conservantes, amortecedores, ou propulsores conforme as necessidades. As fórmulas oftalmológicas, unguentos oftalmológicos, pós e soluções estão também contempladas como estando dentro do âmbito desta invenção.

Geralmente, dependendo do modo pretendido de administração, as composições farmacologicamente aceites irão conter cerca de 1% a 99% por peso de um composto ou compostos da invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceite, e 99% a 1% por peso de um excipiente farmacologicamente aceite. Num exemplo, a composição terá entre cerca de 5% e 75% por peso de um composto ou compostos da invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceite, sendo os restantes excipientes farmacologicamente aceites.

Os métodos vigentes para a preparação dessas formas de dosagem são conhecidos, ou tornam-se aparentes, aos peritos nesta arte; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990). A composição a ser administrada irá conter, em qualquer caso, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceite, para o tratamento de uma doença-estado de acordo com os ensinamentos desta invenção.

Os compostos da invenção, ou os seus sais ou solventes farmacologicamente aceites, são administrados numa quantidade terapeuticamente eficaz que irá variar dependendo de uma variedade de factores, incluindo a actividade do composto específico utilizado, da estabilidade metabólica e do tempo de ação do composto, da idade, do peso corporal, da saúde em geral, do sexo, da dieta e do modo e duração da administração, da taxa de excreção, da combinação de medicamentos, da gravidade das doenças-estados em particular, e da terapia a que o indivíduo está sujeito. Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um paciente em níveis de dosagem no âmbito de cerca de 0,1 a cerca de 1 000 mg por dia. Para um adulto normal com um peso corporal de cerca de 70 quilogramas, uma dosagem no âmbito de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia é um exemplo. No entanto, a dosagem específica usada pode variar. Por exemplo, a dosagem pode depender de vários factores, incluindo as necessidades do paciente, a gravidade da condição a ser tratada e da actividade farmacológica do composto a ser usado. A determinação de dosagens óptimas de um paciente em particular é bem conhecida de um perito nesta arte.

Se for formulada como uma dose fixa, esses produtos de combinação utilizam os compostos desta invenção dentro do âmbito de dosagem descrita acima e os outros agentes farmacologicamente activos dentro do âmbito da sua dosagem aprovada. Os compostos da invenção instantânea podem, em alternativa, ser usados de forma sequencial com agentes conhecidos farmacologicamente aceites quando uma fórmula de combinação é inapropriada.

As fórmulas farmacológicas representativas que contêm um composto da Fórmula I estão descritas a seguir nos Exemplos de Composições Farmacológicas.

Utilidade

Alguns compostos desta invenção já foram testados usando o ensaio descrito no Exemplo Biológico 1 e determinou-se que eram inibidores PI3K. Como esses compostos da Fórmula I são úteis no tratamento de doenças, em particular do cancro, em que a actividade de PI3k contribui para a patologia e/ ou sintomatologia da doença. Por exemplo, o cancro em que a actividade de PI3K contribui para a sua patologia e/ ou sintomatologia inclui o cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal, cancro endométrico, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cancro dos pulmões de células pequenas, melanoma, cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro pancreático, carcinoma da próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), ou carcinoma da tiróide.

Os ensaios *in vitro* apropriados para medir a actividade de PI3K e a sua inibição pelos compostos são conhecidos nesta arte. Para mais pormenores de um ensaio *in vitro* para medir a actividade de PI3K, ver Exemplos Biológicos, Exemplo 1 *infra*. Seguindo os exemplos aqui apresentados, assim como aqueles apresentados na arte, uma pessoa perita nesta arte pode determinar a actividade inibidora de um composto desta invenção.

Os ensaios para medir a eficácia *in vitro* do tratamento do cancro são conhecidos nesta arte. Além disso, os modelos de tumores à base de células estão descritos nos Exemplos Biológicos, Exemplo 2, 3 e 4, *infra*.

Os modelos *in vivo* apropriados para o cancro são conhecidos dos peritos nesta arte. Para mais pormenores de modelos *in vivo* para o adenocarcinoma da próstata, glioblastoma, carcinoma dos pulmões e melanoma, ver Exemplos Biológicos 5, 6, 7, 8, 9 e 10, *infra*.

Síntese Geral

Os compostos desta invenção podem ser feitos através dos procedimentos sintéticos descritos a seguir. Os materiais e reagentes de início usados na preparação destes compostos estão disponíveis em fornecedores comerciais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), ou Bachem (Torrance, Calif.), ou então são preparados através de métodos conhecidos pelos peritos nesta arte., seguindo os procedimentos apresentados nas referências, tais como

Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4^a ed.) e Lacroix's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estes esquemas são meramente ilustrativos de alguns métodos através dos quais os compostos desta invenção podem ser sintetizados, e em que podem ser feitas várias alterações a estes esquemas e serão sugeridas ao perito nesta arte com referência a esta apresentação. Os materiais de início e os intermédios da reação podem ser isolados caso se deseje, usando técnicas convencionais, incluindo, mas não se limitando a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e outros semelhantes. Esses materiais podem ser caracterizados usando-se meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificado em contrário, as reações aqui descritas têm lugar na pressão atmosférica e numa temperatura que varia desde cerca de -78°C e cerca de 150°C, mais especificamente, desde cerca de 0°C e cerca de 125°C e mais especificamente a cerca da temperatura ambiente (ou ambiental), por exemplo, cerca de 20°C. Salvo indicação em contrário (como no caso de uma hidrogenação), todas as reações são realizadas sob uma atmosfera de nitrogénio.

Os pró-medicamentos podem ser preparados através de técnicas conhecidas por um perito nesta arte. Estas

técnicas geralmente modificam grupos funcionais apropriados num dado composto. Estes grupos funcionais modificados regeneram grupos funcionais originais através da manipulação de rotina ou *in vivo*. Os amidos e os ésteres dos compostos da presente invenção podem ser preparados, de acordo com métodos convencionais. Uma discussão minuciosa de pró-medicamentos é fornecida em T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 das A.C.S. Syposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Os compostos da invenção, ou os seus sais farmacologicamente aceites podem ter átomos de carbono assimétricos ou átomos de nitrogénio quaternários na sua estrutura. Os compostos da Fórmula I que podem ser preparados através das sínteses aqui descritas podem existir como estereoisómeros e racémicos individuais, e como misturas de enantiómeros e diastereómeros. Os compostos podem também existir como isómeros geométricos. Todos esses estereoisómeros e racémicos individuais, e suas misturas, e isómeros geométricos estão dentro do âmbito desta invenção. Alguns dos compostos da invenção podem existir como tautómeros. Por exemplo, onde uma quetona ou aldeído está presente, a molécula pode existir na forma de enol; quando um amido está presente, a molécula pode existir como ácido imídico; e onde um enamino está presente, a molécula pode existir como uma imina. Todos esses tautómeros encontram-se dentro do âmbito da invenção. Em particular, imidazol- 5-il e pirazol- 5-il, cada um pode também existir nas suas respectivas formas tautoméricas de imidazol- 4-il e pirazol- 5-il. Independentemente da

estrutura ou da terminologia usada, cada tautómero está incluído no âmbito da invenção.

A presente invenção também inclui derivados de N-óxido e derivados de compostos da Fórmula I. Por exemplo, quando os compostos da Fórmula I contêm um átomo de nitrogénio oxidável, o átomo de nitrogénio pode ser conescoado em N-óxido através de métodos conhecidos nesta arte. Quando os compostos da Fórmula I contêm grupos como hidroxil, carboxil, tiol ou qualquer outro grupo que contém átomos de nitrogénio, esses grupos podem ser protegidos por um "grupo protector" ou "grupo de protecção" apropriado. Uma lista extensa de grupos protectores apropriados pode ser encontrada em T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Os derivados protegidos de compostos da Fórmula I podem ser preparados através de métodos bem conhecidos nesta arte.

Os métodos de preparação e/ ou separação e isolamento de estereoisómeros a partir de misturas racémicas ou não racémicas de estereoisómeros são bem conhecidos nesta arte. Por exemplo, os isómeros -(S) e -(R) activos opticamente podem ser preparados usando sínteses quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Os enantiómeros (isómeros-R e -S) podem ser resolvidos através de métodos conhecidos por um perito nesta arte, por exemplo, formação de sais diastereoisoméricos ou complexos que podem ser separados, por exemplo, através de cristalização; através da formação de derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, através de cristalização, reacção selectiva de um enantiómero com um reagente, por exemplo oxidação ou

redução enzimática, seguida de separação dos enantiómeros modificados e não modificados; ou cromatografia de gás líquido ou não líquido num ambiente quiral, por exemplo num apoio quiral, tal como sílica com um ligante quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Deverá entender-se que, quando um enantiómero desejado é conescoado numa entidade química através de um dos procedimentos de separação descritos anteriormente, poderá ser necessário outro passo, para libertar a forma enantiomérica desejada. Como alternativa, o enantiómero específico pode ser sintetizado através de síntese assimétrica usando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente activos através da conversão um enantiómero no outro através de transformação assimétrica. Para uma mistura de enantiómeros, enriquecido num determinado enantiómero, o componente enantiómero principal podem ainda ser enriquecido (com perda concomitante no rendimento) através de recristalização.

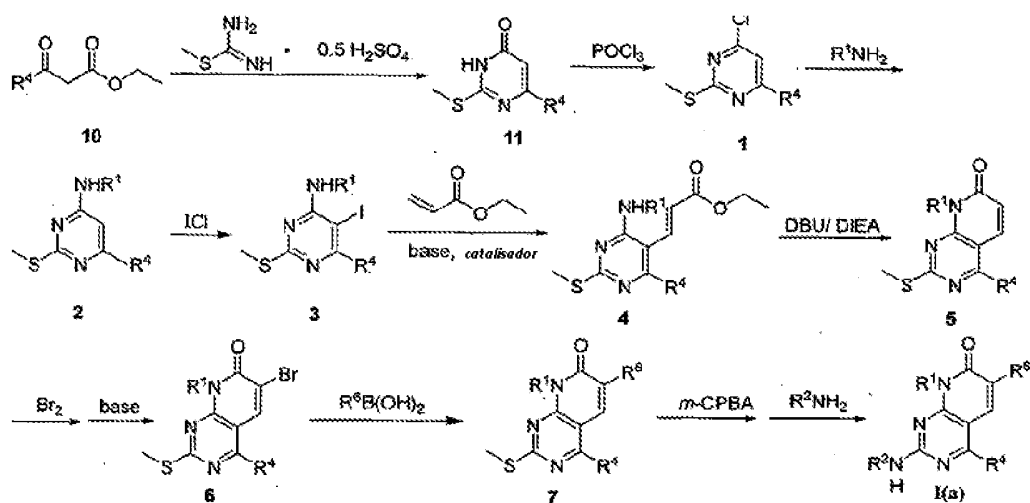
Além disso, os compostos da presente invenção podem existir nas formas de não solvatados, assim como de solvato, com solventes farmacologicamente aceites, tais como água, etanol, e outros semelhantes. De um modo geral, as formas de solvato são consideradas equivalentes às formas de não solvatados para fins da presente invenção.

A química para a preparação dos compostos desta invenção é conhecida pelos peritos nesta arte. De facto, pode haver mais do que um processo para preparar os compostos da invenção. Para exemplos específicos, ver M. Barvian et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4606 - 4616; S. N. VanderWei et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2371 - 2387; P. L. Toogood et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2388 - 2406; J. Kaspárec et al. Tetrahedron Letters 2003, 44, 4567 - 4570; e referências

citadas aqui. Vet também a pré-concessão de publicação Norte-americana US2004/ 0009993 A1 (M. Angiolini et al.), e referências citadas aqui. Os seguintes exemplos ilustram mas não limitam a invenção.

Um composto da invenção, em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído, R^2 é hidrogénio ou alquilo opcionalmente substituído, R^4 é metilo ou etila, R^6 é fenil ou heteroarilo, cada um deles é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 (tal como definido no Resumo da Invenção), e R^2 é hidrogénio que pode ser preparado de acordo com o esquema 1.

Esquema 1



A uma solução de sulfato 2 - metilo - 2 - tiopseudourea, comercialmente disponível num solvente como água, acrescenta-se uma base, tal como carbonato de sódio e um intermédio da fórmula 10 à temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante uma noite ou menos. Depois da neutralização, 11 é retirado através de filtragem, seguido

de secagem em vácuo. 11 é depois tratado com POCl_3 e a reação é aquecida até ao refluxo durante aproximadamente 2 h e depois é concentrada em vácuo até secagem completa, 1 pode ser usado directamente na reação seguinte sem mais purificação.

Um intermédio da fórmula 2 é preparado fazendo reagir um intermédio da fórmula 1 com um amino R^1NH_2 primário num solvente como a água e com aquecimento. 2 é depois aquecido com monocloreto de iódina num solvente como metanol a cerca de 0°C e deixado a reagir durante aproximadamente uma noite ou menos, como for necessário para a reação completar-se para formar 3. Depois de completa, o resíduo é triturado com acetona. O intermédio 3 é depois feito reagir num solvente, tal como DMA, com acrilato de etila na presença de uma base, como trietilamina, e na presença de um catalisador, como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, e (+)BINAP. A reação é aquecida até aproximadamente 100°C e deixada a reagir durante aproximadamente uma noite ou menos, como for necessário para a reação ficar completa para formar 4. 4 é depois opcionalmente purificado através de cromatografia de coluna.

5 é preparado, tratando-se 4 com DBU na presença de uma base como DIPEA à temperatura ambiente. Depois a mistura de reação é aquecida até ao refluxo e levada a reagir durante aproximadamente 15 h. Depois do solvente evaporar, o resíduo é triturado com acetona e retirado através de filtração até produzir 5.

6 é preparado através da reação 5 com um agente de bromação como Br₂ num solvente como DCM à temperatura ambiente. A seguir, a mistura de reação é agitada durante aproximadamente uma noite. O produto resultante é filtrado e depois suspenso num solvente como DCM e tratado com uma base como trietilamina. A mistura é depois lavada com água e seca com um agente de secagem como Na₂SO₄ para produzir 6.

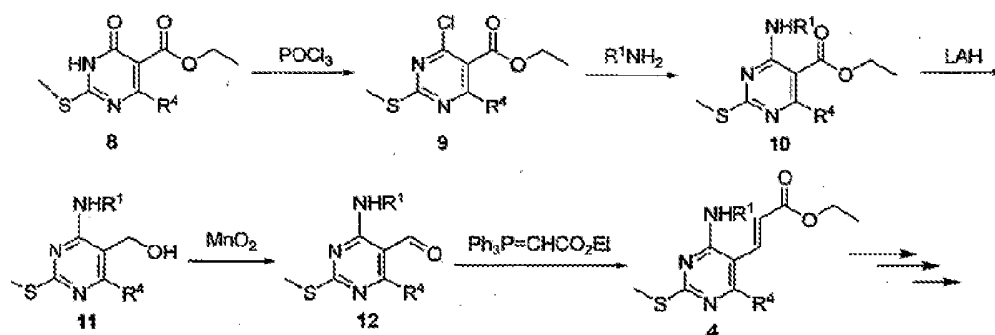
É depois realização uma ligação Suzuki usando 6 a reagir com um ácido borónico (ou éster) da fórmula R⁶B(OH)₂ num solvente(s) como uma mistura de DME - H₂O, na presença de um catalisador como Pd(dpppf) e uma base como trietilamina à temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida até ao refluxo durante aproximadamente 4 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura da reação é dividida com água e acetato de etila. Depois da separação, a camada orgânica é seca com um agente de secagem como Na₂SO₄ para produzir 7.

O grupo metiltio de 7 é depois oxidado com *m*-CPBA num solvente como DCM à temperatura ambiente, deixando a mexer durante aproximadamente 4 h. Depois de se retirar o solvente sob reduzida pressão, o produto é tratado com um amino da fórmula R₂NH₂ num solvente como dioxano e agitado à temperatura ambiente durante aproximadamente uma noite para produzir um Composto da Fórmula I.

Como alternativa, um composto da invenção, em que R¹ é alquilo opcionalmente substituído, R⁴ é metilo ou etila, R⁶ é fenil ou heteroarilo, cada um deles opcionalmente

substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos (tal como definido no Resumo da Invenção), e R^2 é hidrogénio, pode ser preparado de acordo com o esquema 2.

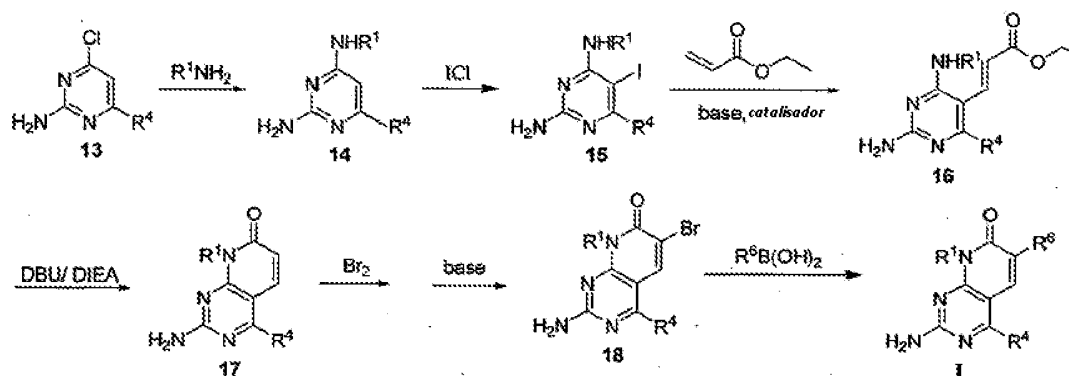
Esquema 2



Um intermédio da fórmula 9 é preparado fazendo reagir um intermédio da fórmula 8 com POCl₃ puro e aquecido. 9 é depois tratado com um amino R¹NH₂ primário num solvente como a água ou THF e trietilamina a 0 °C para formar 10. Depois de se retirar o solvente sob pressão reduzida, o intermédio 10 é feito reagir com hidreto de alumínio de lítio num solvente como THF a 0 °C. Depois de arrefecer e da adsorção aquosa, a remoção do solvente fornece cristalina 11 sem mais purificação. O tratamento de 11 com dióxido de manganésio (II) num solvente como o cloreto de metileno ou clorofórmio à temperatura ambiente forneceu aldeído 12 depois da filtragem e da remoção do solvente. Uma reação Wittig com aldeído 12 pode ser utilizada com (carbetoximetileno) trifenilfosforano ao fazer o refluxo de THF para fornecer o intermédio comum 4. 4 pode depois ser usado para preparar um Composto da Fórmula I usando os procedimentos descrito no Esquema 1.

Um composto da invenção, em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído, R^4 é metilo ou etila, R^6 é fenil ou heteroarilo, cada um deles é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 (tal como definido no Resumo da Invenção), e R^2 é hidrogénio que pode ser preparado de acordo com o esquema 3.

Esquema 3

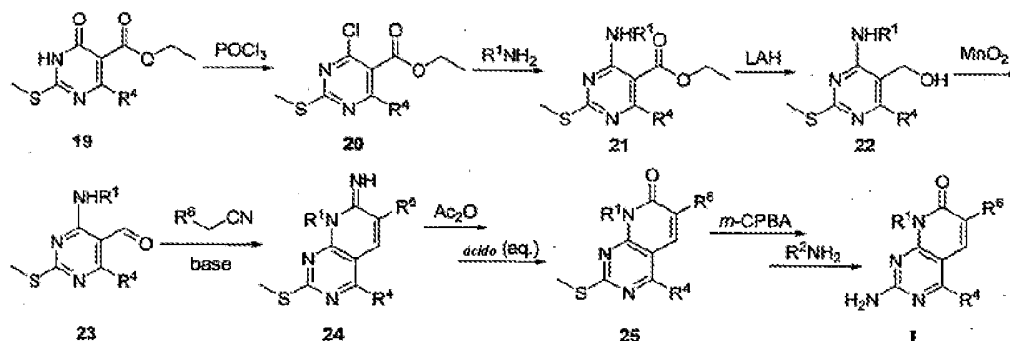


Um intermédio da fórmula 14 é preparado fazendo reagir um intermédio da fórmula 13 com um amino primário R^1NH_2 num solvente como a água e aquecendo. 14 é depois tratado com monoclóreto de iódina num solvente como metanol a cerca de $0^\circ C$ e deixado a reagir durante aproximadamente uma noite ou menos, como for necessário para a reação ficar completa para formar 15. Depois de completo, o resíduo é triturado com acetona. O intermédio 15 é depois feito reagir num solvente, como DMA, com acrilato de etila na presença de uma base, como trietilamina e na presença de um catalisador como $Pd(OAc)_2$ e (+)BINAP. A reação é aquecida a aproximadamente $100^\circ C$ e deixada a reagir durante aproximadamente uma noite ou menos para a reação ficar completa para formar 16. 16 é depois opcionalmente

purificado através de cromatografia de coluna. Um Composto da Fórmula I pode depois ser preparado a partir de 16 usando-se as mesmas condições de reação descritas no Esquema 1 (começando no ponto de preparação de 5 a partir de 4).

Um composto da invenção em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído, R^4 é metilo ou etila, R^6 é fenil ou heteroarilo, cada um deles é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 (tal como definido no Resumo da Invenção), e R^2 é hidrogénio que pode ser preparado de acordo com o esquema 4.

Esquema 4



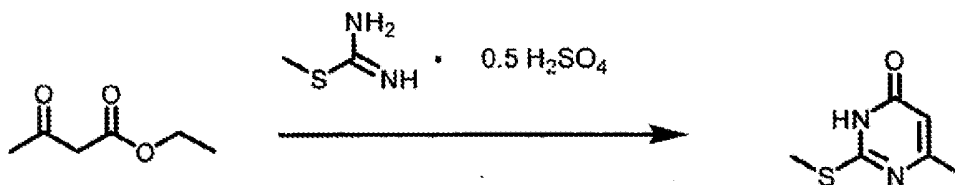
Um intermédio da fórmula 20 é preparado fazendo reagir um intermédio da fórmula 19 com POCl_3 puro e aquecendo. 20 é depois tratado com um amino primário R^1NH_2 num solvente como a água ou THF e trietilamina a 0°C para formar 21. Depois de se retirar o solvente sob reduzida pressão, o intermédio 21 é feito reagir com hidreto de alumínio de lítio num solvente como THF a 0°C . Depois de arrefecer e de adsorção aquosa, a remoção do solvente forneceu

cristalina 22 sem mais purificação. O tratamento de 22 com dióxido de manganésio (II) num solvente como cloreto de metileno ou clorofórmio à temperatura ambiente forneceu aldeído 23 depois da filtração e da remoção do solvente. Uma condensação do tipo Knoevenagel com 23 e um arilacetoneitrilo na presença de uma base como carbonato de potássio ou hidróxido de sódio num solvente prótico forneceu a imina ciclizada 24. A acetilação da imina com anidrido é necessária antes de se proceder à hidrólise na presença de ácido aquoso e aquecimento para conseguir o 25. Subsequentemente, o 25 pode ser oxidado na correspondente sulfona com m-CPBA à temperatura ambiente e deslocado com amónio para fornecer I.

Exemplos Sintético

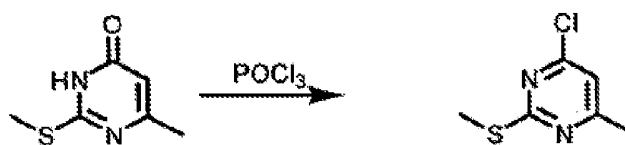
Exemplo 1

1 - amino - 8 - etila - 4 - metilo - 6 - (1H - pirazol - 5 - il)pirido [2,3-d] pirimidina - 7(8H) - um

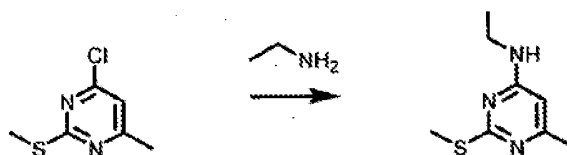


A uma solução de 2 - metilo - 2 - tiopseudourea sulfato (Aldrich, 58,74 g, 0,422 mol) em água acrescentou-se carbonato de sódio (81,44 g, 0,768 mol) e acetoacetato de

etila (50 g, 0,384 mol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite. Depois de se neutralizar para pH = 8, o sólido foi retirado através de filtragem seguida de secagem em vácuo durante a noite para se conseguir 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina - 4(3H) - um (57, g, 95% de rendimento) de produto. ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 12,47 (bs, 1H), 5,96 (bs, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

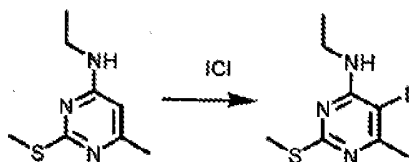


Ao frasco de fundo redondo contendo 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina - 4(3H) - um (19 g, 121,6 mmol) acrescentou-se POCl_3 (30 mL). A mistura de reação foi aquecida até ao refluxo durante 2 horas e depois foi concentrada num vaporizador rotativo para secagem. A 4 - cloro - 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina em bruto foi usada directamente na reação seguinte sem mais purificação.

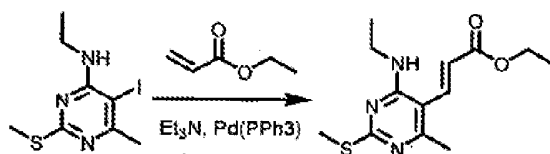


A 4 - cloro - 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina anterior acrescentou-se 30 mL de uma solução de 70% de etilamina em água. A mistura de reação foi aquecida a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. Depois de completo, o excesso de etilamina foi evaporado em vaporizador rotativo em vácuo. O sólido foi

filtrado e seco em vácuo para se conseguir *N* - etila - 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina - 4 - amino (20 g, 90% de rendimento).

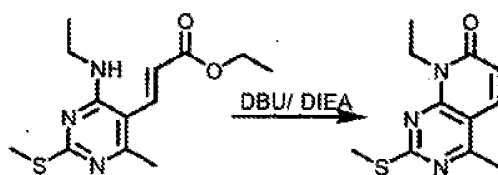


À solução de *N* - etila - 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina - 4 - amino (20 g, 121,6 mmol) em metanol acrescentou-se monocloreto de iodina (26,58 g, 163,7 mmol) em pequenas porções a 0 °C. A seguir, a mistura de reação foi agitada durante a noite. Depois de o solvente evaporar, o resíduo foi triturado com acetona. O produto *N* - etila - 5 - iodo - 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina - 4 - amino (25 g, 75% de rendimento) foi retirado através de filtragem. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,37 (bs, 1H), 3,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

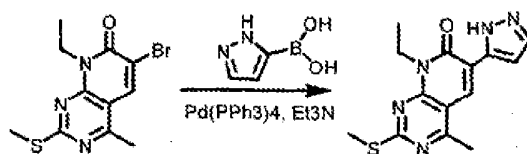


À solução de produto *N* - etila - 5 - iodo - 6 - metilo - 2 - (metiltio) pirimidina - 4 - amino (25,2 g, 81,48 mmol) em DMA (260 mL) acrescentou-se acrilato de etila (12,23 g, 122,2 mmol), Pd (OAc)₂ (3,65 g, 16,25 mmol), (+)BINAP e amino trietilo (24,68 g, 244,4 mmol). A seguir, a mistura

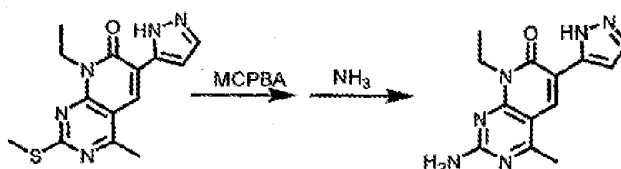
de reação foi aquecida a 100 °C e deixada a reagir durante a noite. Depois de o solvente evaporar, o resíduo foi diluído com água e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. O produto (E) - etila - 3 - (4 -(etilamina)- 6 - metilo - 2 - (metiltio) - pirimidina - 5 - il)acrilato (16,8 g, 73% de rendimento) foi isolado através de cromatografia de coluna de gel de sílica com 6 a 8% de acetato de etila em hexano como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, J = 16,4 Hz, 1H) 6,20 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,15 (bs, 1H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



A uma solução de 8 - etila - 4 - metilo - 2 - (metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina - 7 (8H) - um (6,31 g, 26,84 mmol) em DCM acrescentou-se Br_2 (4,79 g, 29,52 mmol) gota a gota à temperatura ambiente. A seguir, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois da filtragem, o sólido foi suspenso em DCM (100 mL), e acrescentou-se trietilamina (20 mL). A mistura foi lavada com água e seca com Na_2SO_4 , e o produto 6 - bromo - 8 - etila - 4 - metilo - 2 - (metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina - 7 - (8H) - um (6,96 g, 83% de rendimento) foi obtido após evaporação de DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H) 4,56 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



A uma solução de 6 - bromo - 8 - etila - 4 - metilo - 2 - (metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina - 7 - (8H) - um (0,765 g, 2,43 mmol) em DME - H₂O (10:1 11 mL) acrescentou-se o complexo 1H - pirazol - 5 - ácido ilborónico (Frontier, 0,408 g, 3,65 mmol), [1,1'- bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladium (II) com CH₂Cl₂ (Pd(dpppf), 0198 g, 0,243 mmol) e trietilamina (0,736 g, 7,29 mmol) à temperatura ambiente. A seguir, a mistura de reação foi aquecida ao refluxo e feita reagir durante 4 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi dividida com água e acetato de etila. Depois da separação, a camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o produto 8 - etila - 4 - metilo - 2 - (metiltio)- 6 - (1H - pirazol - 5 - il)pirido[2,3-d]pirimidina - 7 - (8H) - um (0,567 g, 77% de rendimento) foi obtido com cromatografia de coluna de gel de sílica. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,3 (bs, 1H) 8,54 (s, 1H), 7,82 - 7,07 (m, 2H), 4,45 (q, J = 7,2 Mz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



À solução de 8 - etila - 4 - metilo - 2 - (metiltio)- 6 - (1H - pirazol - 5 - il)pirido [2,3-d]pirimidina - 7 - (8H) - um (0,123 g, 0,41 mmol) em DCM (2 mL) acrescentou-se

MCPBA (0,176 g, 77%, 0,785 mmol) numa pequena porção à temperatura ambiente. A seguir, a mistura de reação foi agitada durante 4 h. Após a evaporação de DCM, introduziu-se dioxano (a mL) e amónia líquida. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto 2 - amino - 8 - etila - 4 - metilo - 6 - (1H - pirazol - 5 - il)pirido [2,3-d]pirimidina - 7 - (8H) - um (50,4 mg) foi obtido com cromatografia de coluna de gel de sílica. . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H) 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$: 271,3 (MH).

Usando as mesmas técnicas sintéticas, ou semelhantes, e substituindo com os agentes apropriados, foram preparados os seguintes compostos:

Exemplo 1a. 2-(amino) -8- etila -4- etila -6- (1H- pirazol -5- il)pirido[2,3-d] pirimidina -7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,40 (s, 1H) 7,27 (bs, 1H), 7,00 (bs, 1H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,8 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$: 285,2 (MH^+).

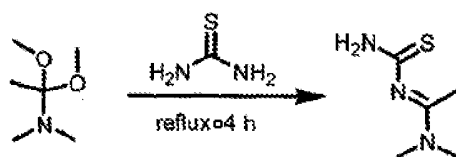
Exemplo 1b. 8-etila -4- metilo -2- (metilomina) -6- (1H - pirazol -5- il)pirido[2,3-d] pirimidina -7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8,39 (s, 1H) 7,60 (bs, 1H), 6,93 (bs, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,33 (bs, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$: 285,3 (MH^+).

Exemplo 1c. 8-etila -2- [(2- fluoretila)amino] -4- metilo -6- (1H -pirazol -5- il)pirido[2,3-d] pirimidina -7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8,34 (bs, 1H) 7,25 (bs, 1H), 6,90 (bs, 1H), 4,60 (dt, $J = 5,2, 2,2$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 3,78 (dt, $J = 5,2, 2,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$: 317,3 (MH^+).

Exemplo 1d. 2- amino -8- ciclopentil -4- metilo -6- (1H-pirazol -3- il) [2,3-d] pirimidina- 7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,10 (s, 1H) 8,42 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (bs, 2H), 6,01 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_6\text{O}$: 311,8 ($\text{M}+\text{H}$).

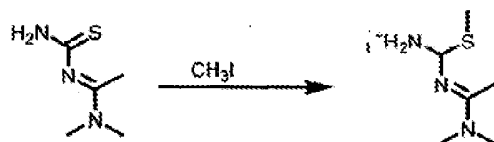
Intermédio 1

Via alternativa para (E) -etila -3- (4-(etilamina) -6- metilo -2- (metiltio)pirimidina -5- il) acrilato

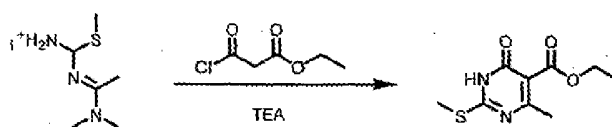


Acrescentou-se *N,N*-Dimetilo acetamido dimetil acetal (75 g, 0,56 mole) a uma suspensão de tiouréa (33,0 g, 0,43 mole) em cloreto de metileno. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 4 h. O solvente foi retirado e o resíduo foi cristalizado a partir de 5% de MeOH e éter de dietilo

conseguindo-se (1E)-N' - (aminocarbonotioil)-N,N-dimetiletanimidamido (47,8 g, 76% de rendimento).

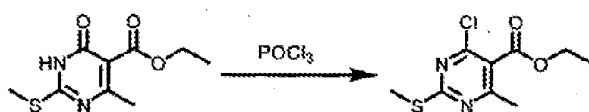


Mexeu-se uma suspensão de (1E)-N' - (aminocarbonotioil)-N,N-dimetiletanimidamido (47,8 g, 0,33 mole) em iodeto de metilo e THF (350 mL) durante 18 h à temperatura ambiente. A mistura foi evaporada sob reduzida pressão. Depois da adição de 5% de MeOH e éter de dietilo, o composto precipitou-se e foi retirado através de filtragem conseguindo-se sal iodeto de hidrogénio (1E)-N' - [amino(metiltio)metilo] -N,N- dimetiletanimidamido (91,0 g, 96% de rendimento).

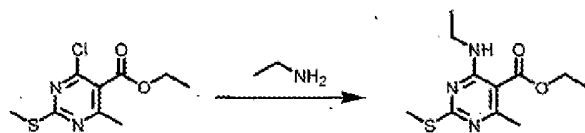


A uma solução de sal iodeto de hidrogénio (1E)-N' - [amino(metiltio)metilo] -N,N- dimetiletanimidamido (73,0 g, 0,26 mole) em diclorometano seco (900 mL) acrescentou-se etila 3-cloro -3- oxopropanoato (44 mL, 95% Lancaster, 0,34 mole) num ambiente de nitrogénio. A mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente, arrefecida para 0 °C e depois acrescentou-se trietilamina (107 mL, 0,78 mole). O solvente foi retirado e acrescentou-se H₂O. O pH foi ajustado a pH = 5,0 com ácido acético e extraído com

etilacetato e depois vaporizado e cristalizado a partir do solvente apropriado (solvente de mistura Etilacetato-Hexano, aproximadamente 20% de etilacetato-Hexano). Isto conseguiu etila 4- metilo -2- (metiltio) -6- 1,6- dihidropirimidina -5- carboxilato (36,5 g, 62% de rendimento) após secagem em vácuo.

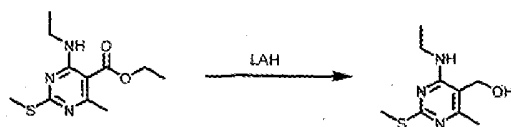


Aqueceu-se uma solução de etila 4-metilo -2- (metiltio) -6- oxo -1,6- dihidropirimidina -5- carboxilato (60 g, 0,26 mole) e oxicloreto fosforoso (POCl₃, 320 mL) em refluxo durante 4 a 5 h (reação de controlo por TLC usando 30% de etilacetato e hexano). Depois da reação estar completa, o oxicloreto fósforos foi retirado num vaporizador rotativo. O resíduo foi escoado para água gelada e extraído com etilacetato várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas num vaporizador rotativo para dar etila 4-cloro -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- carboxilato (65 g). Este composto foi usado sem purificação.

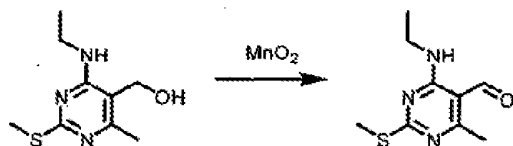


A uma solução de etila 4- cloro -6- metilo -2- (metiltio)pirimidina -5- carboxilato (65 g) em THF (1000 mL) e trietilamina (110 mL) acrescentou-se etilamina (2,0 M

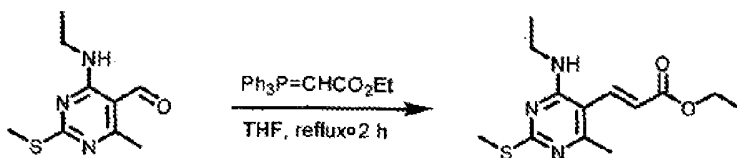
em THF, 0,81 mole) a 0 °C. Esta mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e retiraram-se os solventes num vaporizador rotativo. Acrescentou-se H₂O e a mistura foi extraída com acetato de etila várias vezes. Os solventes das camadas orgânicas combinadas foram retirados com vaporizador rotativo conseguindo-se 58 g (86% de rendimento) de etila 4- (etilamina) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- carboxilato. Este material foi usado desta forma sem mais purificação.



A uma solução de hidrato de alumínio lítio (solução de LAH, 1,0 M em THF, Aldrich, 450 mL) acrescentou-se uma solução de etila 4- (etilamina) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- carboxilato (57 g) em THF (1000 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite. Depois de arrefecer para 0 °C, a mistura de reação foi temperada cuidadosamente com uma mistura de 1:9 de H₂O/ THF até terminar a evolução do gás, depois foi diluída com H₂O (500 mL) e bem agitada durante 2 h. O caldo resultante foi extraído com etilacetato várias vezes. A camada aquosa foi depois filtrada através de Celite e lavada com etilacetato novamente. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas com reduzida pressão para dar 41,0 g (85% de rendimento) de [4- (etilamina) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- il] metanol como um cristal amarelo claro, que foi usado sem purificação no passo seguinte.



A uma solução de [4- (etilamina) -6- metilo -2- (metiltio)pirimidina -5- il] metanol (41,0 g) em clorofórmio (4000 mL) foi acrescentado óxido de manganésio (125 g, 1,4 mole) e agitado durante 4 h, à temperatura ambiente. Foi acrescentado mais óxido de manganésio até se observar o desaparecimento do composto de álcool. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e lavada com algum clorofórmio e todos os solventes orgânicos foram evaporados para dar 38 g (92% de rendimento) de 4- (etilamina) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- carbaldeído como sólido sem cor, que foi usado sem purificação no passo seguinte.

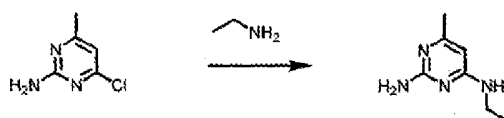


A uma solução de de 4- (etilamina) -6- metilo -2- (metiltio)pirimidina -5- carbaldeído (38 g, 180 mmol) em THF (500 mL) foi acrescentado (carbetoximetileno) trifenilfosforano (95%, Aldrich, 85,18 g, 244 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 1,5 h e foi controlada por TLC (4:1 hexano/ etilacetato). A reação foi arrefecida à temperatura ambiente e foi concentrada num vaporizador rotativo. Foi directamente sujeito a cromatografia de coluna (4:1 hexano/ etilacetato) para dar (E)- etila -3- (4-(etilamina) -6- metilo -2-

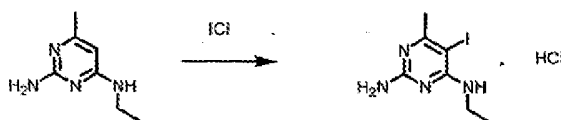
(metiltio)pirimidina -5- il)acrilato como um cristal branco, 46,14 g (91% de rendimento).

Exemplo 2

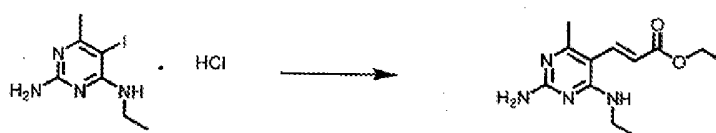
2- Amino -6- bromo -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um



A um frasco com 3 gargalos 3-L, munido com um agitador suspenso, acrescentou-se por ordem 2- amino -4- cloro -6- metilpirimidina (Aldrich, 100 g, 0696 mol, 1 equiv.), etilamina (70% de etilamina em água, Lancaster, 625 mL), 625 mL H₂O, e 125 mL TEA (0,889 mol, 1,28 equiv). A mistura foi agitada e aquecida ao refluxo durante 20 h, e durante esse tempo a reação ficou homogênea. Deixou-se a reação arrefecer à temperatura ambiente. A etilamina volátil foi retirada num vaporizador rotativo. Formou-se um precipitado. A mistura aquosa contendo o precipitado foi deixada a acalmar à temperatura ambiente durante 2 h e depois filtrada. Depois de secar em vácuo, obteve-se 106 g (100% de rendimento) de 2- amino -6- etilaminapirimidina como um sólido sem cor. Este material foi usado desse modo na reação seguinte.

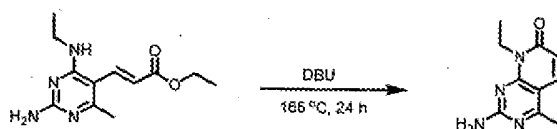


A uma solução de 2- amino -6- etilaminapirimidina (98 g, 0,64 mol) em metanol (1,6 L) acrescentou-se ICI (115,0 g, 0,71 mol) numa pequena porção a 15 °C. A seguir, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h (controlado por LC/ MS). Depois de se evaporar o solvente por evaporador rotativo, o resíduo foi triturado com acetona. Obteve-se 2- amino -6- etilamina -4- iodopirimidina hidrocloreto (188,5 g, 93% de rendimento isolado) por filtragem a vácuo e secagem. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,58 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,11 (t, 3H); MS (EI) para C₇H₁₁ClI: 279,1 (MH⁺).

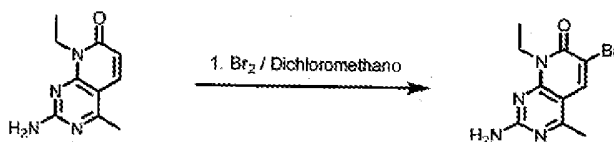


Acrescentou-se a um frasco de fundo redondo com três gargalos, munido com agitador mecânico suspenso, 2- amino -6- etilamina -4- iodopirimidina hidrocloreto (188,5 g, 0,66 mol), acrilato etilo (221 mL, 2,1 mol), trietilamina (285 mL, 2,0 mol), DMF (1,3 L), e tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) (Pd(PPh₃)₄, 31,3 g, 0,027 mol). A mistura de reação foi aquecida a 95 °C e agitada durante 3 h (controlada por LC/ MC). Depois de a reação estar completa, a mistura de reação foi vaporizada a cerca de 1/10 do volume original e dividida com 500 mL de acetato de etila e 1000 mL de água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo 5 vezes. Obteve-se (E)- etila 3- (2- amino -4- (etilamina) -6- metilpirimidina -5- il)acrilato (100 g, 67% de rendimento) com a recristalização a partir de acetona após evaporação de acetato de etila. . ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,48 (dd, J₁ = 16,0 Hz, J₂ = 4,0 Hz,

1H), 6,20 (dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,3 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,2 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{12}H_{18}N_4O_2$: 251,3 (MH^+).



Acrescentou-se (E)-etila 3-(2-amino-4-(etilamina)-6-metilpirimidina-5-il)acrilato (4,50 g, 18,0 mol) a DBU (10,95 g, 4,0 equiv.) e a mistura foi aquecida a 165 °C e agitada durante 24 h. Depois disso, a mistura foi arrefecida a 70 °C, seguido da adição de H_2O (20 mL) para precipitar o cristal e agitada durante 1 h à temperatura ambiente. O cristal foi retirado e lavado com H_2O e acetona e seco em vácuo para se conseguir 2,70 g (73,5% de rendimento de 2-amino-8-etila-4-metilpirido[2,3-d]pirimidina-7(8H)-um como um sólido castanho amarelado claro. LC/MS: calculado para $C_{10}H_{12}N_4O$ (204,2). Encontrado: 205,31 ($M+1$); pureza analítica de HPLC: 98,5%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,9 (d, 1H), 7,20 (bs, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (EI) para $C_{10}H_{12}N_4O$: 205,11 (MH^+).

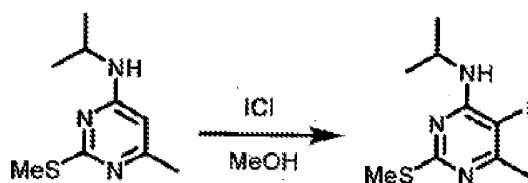


Acrescentou-se lentamente 2-amino-8-etila-4-metilpirido [2,3-d] pirimidina-7(8H)-um (2,70 g, 13,2

mmol) a diclorometano (100 mL) e depois bromina (0,75 mL, 1,10 equiv.). Esta mistura de reação foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Depois disto, o solvente foi evaporado quase 80% de volume da mistura de reação em vácuo, e depois acrescentou-se acetona para dar 3,54 g de 2- amino -6- bromo -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) como um sólido bronzeado. LC/MS: calculado para $C_{10}H_{11}BrN_4O$ (283,12). Encontrado: 285,15 (M+2). Pureza analítica de HPLC: 97,7%.

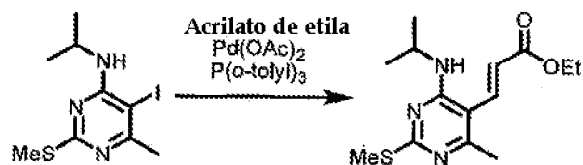
Exemplo 3

2- amino -4- metil -8-(metiletila) -6- (1H- pirazol -3- il) pirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um

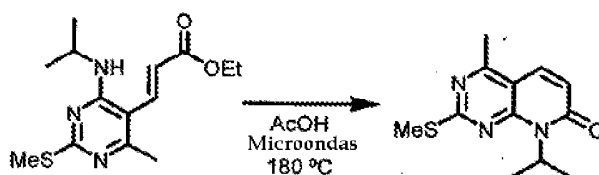


A uma solução de *N*- isopropilo -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -4- amino (44,6 g, 224 mmol), preparado usando os procedimentos análogos descritos no Exemplo 1, em 400 mL de metanol, acrescentou-se ICl (40,0 g, 246 mmol) em pequenas porções à temperatura ambiente. A mistura de reação foi depois agitada durante 3 h por LC/MS. Depois da evaporação do solvente por vaporizador rotativo, o resíduo foi triturado com acetona para produzir 5-iodo -*N*-isopropilo -6- metilo-2- (metiltio) pirimidina -4- amino. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,37 (br m, 1H), 4,47 (br, 1H),

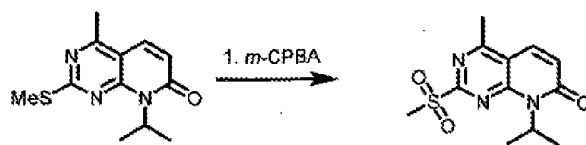
4,47 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4, 6H).



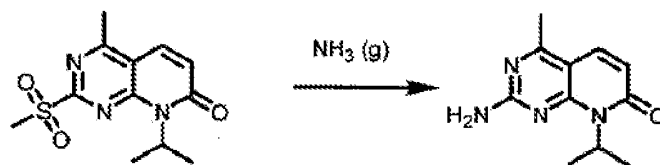
Acrescentou-se 5- iodo -N- isopropilo -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -4- amino (8,1 g, 26,2 mmol), acrilato de etila (5,24 g, 52,4 mmol), trietilamina (10,6 g, 105 mmol), acetato de paládio (II) (1,17 g, 5,23 mmol) e fosfina de trio-o-tolil (1,59 g, 5,23 mmol), nesta ordem, a 10,8 mL de DMA num tubo de pressão e selou-se. A mistura de reação foi aquecida a 100 °C e deixada a agitar durante a noite. A reação foi temperada e diluída com acetato de etila e depois extraída com 100% de LiCl aquoso, seguido de água e salmoura. NOTA: a extração é necessária para remover toda a resolução dada de DMA em cromatografia. A amostra foi purificada com cromatografia de coluna de gel de sílica usando-se 20% de acetato/ hexano como eluente. Combinaram-se frações desejadas e reduziu-se para se conseguir 2,5 g (34% de rendimento) de etila (2E) -3- [4- (isopropilamino) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- il]acrilato como um óleo amarelo/ laranja.



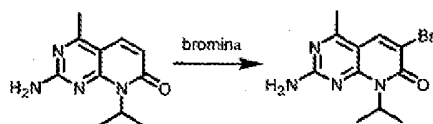
Dissolveu-se (E) -etila 3- (4- (isopropilamino) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- il) acrilato (2,5 g, 8,46 mmol), em ácido acético aquecendo suavemente. A amostra foi colocada num reactor de microondas durante 6 h a 180 °C, 300 W, e 200 PSI. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica eluindo com 20% de acetato/ hexano de etila. Combinaram-se frações desejadas e reduziu-se em (isopropilamino) 8- isopropilo -4- metilo -2- (metiltio)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um como um pó amarelo (1,20 g, 57% de rendimento) que foi depois seco em vácuo pesado durante a noite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, J = 9,6, 1H), 6,58 (d, J = 9,6, 1H), 5,84 (br s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8, 6H).



Dissolveu-se 8- isopropilo -4- metil -2-(metiltio)pirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um (5,38 g, 21,59 mmol) em 100 mL de DCM. À solução a ser agitada acrescentou-se m-CPBA (13,97 g, 64,78 mmol). A reação foi deixada a agitar durante 2,5 h, à temperatura ambiente. O LCMS indicou que a reação estava completa. A amostra foi diluída com 300 mL de DCM e 300 mL de K₂CO₃ ao adicionar-se a base ainda com H₂O e salmoura, e depois foi seca com Na₂CO₃. O solvente foi evaporado para se conseguir o produto 8- isopropilo -4- metil -2-(metilsulfonyl)pirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um (6,0 g, 99% de rendimento) como um óleo amarelo claro que foi usado de imediato na reação a seguir.

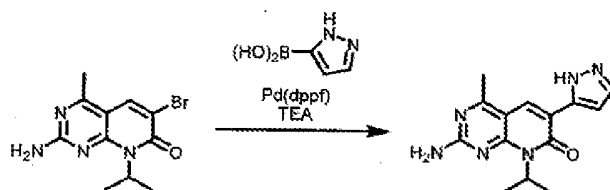


Dissolveu-se 8- isopropilo -4- metil -2- (metilsulfonil)pirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um (aproximadamente 3,0 g) em 50 mL de THF, num tubo de pressão de 350 mL. Enquanto era agitado, $\text{NH}_3(\text{g})$ foi levado a borbulhar com uma solução durante 1,5 minutos. Observou-se uma alteração da cor de amarelo claro para verde azeitona em cerca de 120 segundos. O tubo foi selado e agitado à temperatura ambiente durante a noite. Formou-se um precipitado. A mistura de reação, incluindo o precipitado, foi reduzida a secura pura, filtrada e lavada com um volume mínimo de THF frio, conseguindo-se 2,88 g de 2- amino 8- isopropilo -4- metilpirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um.



A uma solução de 2- amino 8- isopropilo -4- metilpirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um (2,88 g, 13,19 mmol) dissolvida em 80 mL de DCM a 0°C , acrescentou-se bromina (4,21 g, 26,39 mmol). O recipiente da reação foi retirado do banho de gelo e deixado a reagir à temperatura ambiente durante a noite. O LCMS indicou a conversão completa do material inicial para p produto. A amostra foi evaporada para retirar o DCM e o excesso de bromina. O sólido laranja foi diluído em acetato de etila e extraído com 10% de

NaHSO₃, H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e reduzida a secagem, produzindo 2- amino -6- bromo -8- isopropilo -4- metilpirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um como um pó amarelo claro (2,2 g, 56% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,69 (br s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,8, 6H).

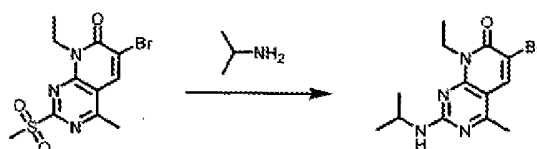


Num tubo de pressão de 350 mL dissolveu-se 2- amino -6- bromo -8- isopropilo -4- metilpirido [2,3-d] primidina -7(8H) -um (1,50 g, 5,05 mmol), ácido borónico ¹H -pirazol -3- il (1,12 g, 10,09 mmol), K₂CO₃ (336 mg, 15,1 mmol), e paládio (0) tetrakis (trifenilfosforina) (583 mg, 0,0504 mmol) em 50 mL de dioxano e 5 mL de H₂O. O tubo foi selado, aquecido a 100 °C e deixado a reagir durante a noite. Foi observada uma alteração na cor. O LCMS não indicou presença do material inicial. A amostra foi filtrada com um filtro de seringa e evaporada até secar. O composto foi dissolvido em acetato de etila e triturado em hexano. O pó amarelo claro de 2- amino -8- isopropilo -4- metilo -6- (1H -pirazol -5- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um (195 mg, 13,7% de rendimento) mostrou ser 98% puro por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,97 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,86 (br s 1H), 2,50 (m, 6H), 1,54 (s, 3H); MS (EI) para C₁₄H₁₆N₆O: 285,0 (MH⁺).

Exemplo 4



Acrescentou-se ácido 3- cloroperbenzóico (0,565 g, 3,27 mmol) a uma solução de 6- bromo -8- etila -4- metilo -2- (metiltio)pirido [2,3-d] pirimidina-7(8H) -um (0,308 g, 0,980 mmol) em diclorometano (5,0 mL) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, a reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e lavada duas vezes com NaHCO₃, seguida de salmoura. A fase orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi precipitado com acetato de etila para dar 8- etila -4- metilo -2- (metilsulfonil)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um (302 g, 89% de rendimento) como um sólido amarelo.



A uma solução agitada de (76,5 mg, 0,221 mmol) em 1,5 mL de CH₂Cl₂ acrescentou-se amino isopropilo (709,9 mg, 12,0 mmol, 54 eq.). A reação foi agitada durante 15 h à temperatura ambiente. A reação foi diluída com CH₂Cl₂ e extraída com 2N NaOH, H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material em bruto foi purificado usando-se o preparativo HPLC. A liofilização do produto contendo frações deu 19,9 mg (27,6%

de rendimento) de 6-bromo -8- etila -2- (isopropilamino) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,48 (bd, 2H), 4,18 (bs, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,62 (bs 3H), 1,29 (m, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$: 325,2 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou análogas e substituindo por reagentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

Exemplo 4b. 6-Bromo -2- (terc-butilamino) -8- etila -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7(8H)- um: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5,47 (bs, 1H), 4.48 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.58 (bs, 3H), 1.49 (s, 9H), MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$: 339.2 (MH^+)

Exemplo 4c. 6-bromo -2-(ciclopentilamino) -8-etila-4-metilpirido [2,3-d]pirimidina- 7(8H)-um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.49 (bd, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$: 351.2 (MH^+)

Exemplo 4d. 6-Bromo -2- (ciclohexilamino) -8-etila -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7(8H)-um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.47 (bd, 2H), 3.84 (bs, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (br m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$: 365,2 (MH^+)

Exemplo 4e. 6-Bromo -8- etila -4- metilo -2- (2-morfolinoetilamina) pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H)-um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 4.48 (q, J= 6.4 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.4Hz, 1H), 3.57 (q, J= 4.8 Hz, 3H), 2.98 (bs, 2H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), MS (EI) para C₁₆H₂₂BrN₅O: 396.2 (MH⁺)

Exemplo 4f. 6-Bromo -8- etila -4- metilo -2- [(3-morfolino-4-ilpropil)amino]pirido [2,3- d]pirimidina -7(8H)-um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), (s, 3H), MS (EI) para C₁₇H₂₄BrN₅O: 410,2 (MH⁺)

Exemplo 4g. 6-Bromo -2- {[3- (dimetilamina)propil]amino} -8- etila -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)-um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 HZ, 3H), MS (EI) para C₁₅H₂₂BrN₅O: 369,2 (MH⁺)

Exemplo 4h. 8-Etila -2- (etilamina) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 2.54 (s, 3H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.15 (m, 6H); MS (EI) para C₁₂H₁₆N₄O: 233.2 (MH⁺).

Exemplo 4j. 6-Bromo -2- {[2-(dimetilamina)etila]amino} -8- etila -4- metilpirido [2,3- d]pirimidina-7(8H)-um: ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.37 (s, 1H), 7.83 (bt, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 4.0Hz, Hz), 2.51 (s, 3H), 2.45 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.20 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (EI) para $C_{14}H_{20}BrN_5O$: 354.3 (M^+).

Exemplo 4K. 6-bromo -2- (etilamina) -4- metilo -8- (1-metiletila)pirido [2,3- d]pirimidina -7(8H)-um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 6.66 (bs, 1H), 5.83 (sept, J =6.8 Hz, 1H), 3.54 (dq, J = 12.8, 7.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (d, J =6.8 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) para $C_{13}H_{17}BrN_4O$: 324.9 (M^+).

Exemplo 4m. 6-bromo -8- etila -4- metil -2- morfoliN -4-ilpirido [2,3- d]pirimidina -7(8H)- um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 4.45 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) para $C_{14}H_{17}BrN_4O_2$: 355.1 ($M2H^+$).

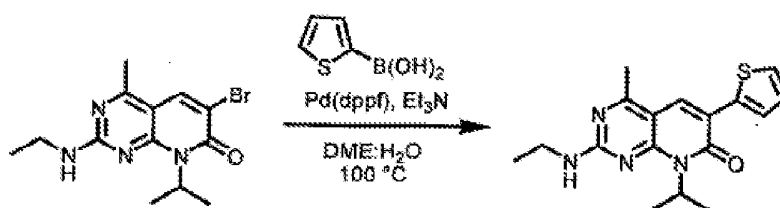
Exemplo 4n. 6-Bromo -8- etila -4- metilo -2- [(fenilmetilo)amino] pirido [2,3- d]pirimidina- 7(8H)-um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.86 (bs, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (t, J =7.2 Hz, 3H); MS (EI) para $C_{17}H_{17}BrN_4O$: 375.1 ($M2H^+$).

Exemplo 4p. 6-Bromo -8- etila -2- (etilamina) -4-metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H)-um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (bs, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.54

(q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.16 (m, 6H); MS (EI) para $C_{12}H_{15}BrN_4O$: 311.9 (MH^+)

Exemplo 5

2-(etilamina) -4- metilo -8- (1-metiletil) -6- (2-tienil)pirido [2,3-d]pirimidina -7(8H) -um



Acrescentou-se aduto de Pd(dppf) diclorometano (0,077 g, 0,095 mmol) a uma suspensão de 6- bromo -2- (etilamina) -4- metilo -8- (1-metiletila)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) - um (0,154 g, 0,474 mmol), ácido borónico 2-tiofene (0,079 g, 0,616 mmol), e trietilamina (165 μ L, 1,19 mmol) em 10:1 de DME: água (1,5 mL). A reação foi aquecida a 100 °C. Depois de 5 h, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada com uma ficha Celite e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado em SiO_2 (3:2 hexano: acetato de etila) para dar 2- (etilamina) -4- metilo -8- (1-metiletila) -6- (2-tienil)pirido [2,3-d] pirimidina - 7(8H) - um (28 mg, 18% de rendimento) como um sólido amarelo claro: : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 4,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,93 (bsept, 1H), 5,13 (bs, 1H), 3,54 (pent, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,66

(d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{17}H_{20}N_4OS$: 329,0 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas, ou análogas, e substituindo por reagentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

Exemplo 5a. 2- (etilamina) -6- furano -2- il -4- metilo -8- (1-metiletila) pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (T, $J =$ Hz, 1H), 6,75 (DD, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 5,92 (BSEPT, 1H), 5,25 (BS, 1H), 3,53 (DQ, $J = 12,5, 7,6$ Hz, 2H), 2,60 (S, 3H), 1,65 (D, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,29 (T, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{17}H_{20}N_4O_2$: 313,1 (MH^+).

Exemplo 5b. 2- (etilamina) -4- metilo -8- (1-metiletila) -6- (1H.pirazol -3- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (bs, 1H), 5,93 (bs, 1H), 5,44 (bs, 1H), 3,55 (dq, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{16}H_{20}N_4O$: 313,3 (MH^+).

Exemplo 5c. 2- (etilamina) -4- metilo -6- (1H-pirazol -3- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$: TFA-d, 10:1): δ 8,59 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,59 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{13}H_{14}N_6O$: 271,0 (MH^+).

Exemplo 5e. 8- ciclopentila -2- etilamina -4- metilo -6- (1H-pirazol -3- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,916 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 2,35 (bs, 2H), 1,95 (bs, 2H), 1,73 (bs, 2H), 1,61 (bs, 2H), 1,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$: 339,1 (MH^+).

Exemplo 5f. 6- (2,4-difluorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,38 (bs, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,39 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: 313,1 (MH^+).

Exemplo 5g. 6-(3- cloro -4- fluorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (s, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,45 (bs, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,59 (m, 3H), 1,36 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$: 313,1 (MH^+).

Exemplo 5h. 6-(2,4- diclorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 5,38 (bs, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,24 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 377,0 ($\text{M}+2$).

Exemplo 5i. 6-(3,4- difluorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,39 (bs, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,58

(m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,27 (m, 6H); MS (EI) para $C_{18}H_{18}F_2N_4O$: 345,1 (MH^+).

Exemplo 5j. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6-[4-(feniloxi)fenil] pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,04 (d, 4H), 5,38 (bs, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,26 (m, 6H); MS (EI) para $C_{24}H_{24}N_4O_2$: 401,1 (MH^+).

Exemplo 5k. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6-naftalina -1-ilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (m, 4H), 5,39 (bs, 1H), 4,55 (bs, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,37 (m, 6H); MS (EI) para $C_{22}H_{22}N_4O$: 359,1 (MH^+).

Exemplo 5m. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- [3-(trifluorometilo) fenil] pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 5,59 (bs, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $C_{19}H_{19}F_3N_4O$: 377,1 (MH^+).

Exemplo 5n. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (2-tienilo)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 3,60, 1,20$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 5,20, 1,20$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 4,78, 3,69$ Hz, 2H), 3,54 (qn, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $C_{16}H_{16}N_4OS$: 315,0 (MH^+).

Exemplo 5p. 6-(3- clorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,39 (bs, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,32 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}$: 343,0 (MH^+).

Exemplo 5q. 6-(4- clorofenil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,40 (dd, 2H), 5,38 (bs, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$: 343,0 (MH^+).

Exemplo 5r. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- [(4- trifluorometilo)fenil]pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (m, 3H), 7,63 (dd, 2H), 5,39 (bs, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,33 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 343,0 (MH^+).

Exemplo 5s. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (3- tienil)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (dd, $J = 2,10, 0,90$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 3,90, 1,20$ Hz, 1H), 7,35 (qr, 1H), 5,33 (bs, 1H), 4,52 (qr, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,28 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 315,0 (MH^+).

Exemplo 5t. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (4- metilo -2- tienil)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,38 (bs, 1H), 4,58 (qr, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,61

(s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,60 (s, 3H); MS (EI) para $C_{17}H_{20}N_4OS$: 329,0 (MH^+).

Exemplo 5u. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (4-metilo -3- tienil)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,35 (bs, 1H), 4,51 (qr, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (m, 6H); MS (EI) para $C_{17}H_{20}N_4OS$: 329,0 (MH^+).

Exemplo 5v. 1,1- dimetiletila 2-[8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-d] pirimidina -6- il] -1H- pirrol -1- carboxilato: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 5,29 (bs, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (m, 6H); MS (EI) para $C_{21}H_{27}N_5O_3$: 398,0 (MH^+).

Exemplo 5w. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (1H-pirrol -2- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,1 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,35 (m, 6H); MS (EI) para $C_{16}H_{19}N_5O$: 298,1 (MH^+).

Exemplo 5x. 8- etila -2- (etilamina) -6- furano -3- il -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,37 (bs, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $C_{16}H_{18}N_4O_2$: 299,1 (MH^+).

Exemplo 5y. 8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6-[1-(fenilmetilo) -1H -pirazol -4- il]pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (bs, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,35 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: 389,3 (MH^+).

Exemplo 5z. 6-(3,5- dimetilisoxazol -4- il) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,43 (bs, 1H), 4,47 (bs, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,29 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: 328,1 (MH^+).

Exemplo 5aa. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (1H-pirazol -5- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,43 (bs, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,38 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 299,1 (MH^+).

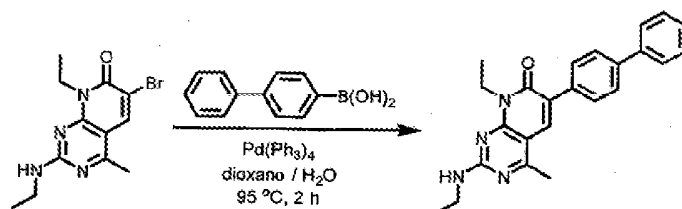
Exemplo 5bb. 8- etila -4- metilo -6- (1H- pirazol -5- il) -2- [2,2,2- trifluoroetila)amino]pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,62 (bs, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,35 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$: 353,0,1 (MH^+).

Exemplo 5cc. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (1,3-tiazol -2- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,87 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,43 (s,

1H), 7,22 (s, 1H), 5,56 (bs, 1H), 4,58 (bs, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,36 (m, 6H); MS (EI) para C₁₅H₁₇N₅OS: 316,0 (MH⁺).

Exemplo 6

6- bifenil -4- il -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um



Acrescentou-se 2- etilamina -6- bromo -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um (60 mg, 0,194 mmol), K₂CO₃ (81,0 mg, 3,0 equiv.), ácido borônico bifenil (17,8 mg, 1,5 equiv.) e Pd (PPh₃)₄ (10 mol %, 225 mg) a dioxano / H₂O (10 mL / 3 mL). A reação foi aquecida a 95 °C e agitada durante 2 h. A mistura de reação foi dividida entre as camadas aquosas e orgânicas com acetato de etila (20 mL) e H₂O (10 mL) e NaCl aquoso saturado (5 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada para dar 6- bifenil -4- il -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,60 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,60 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para C₂₄H₂₄N₄O: 385,1 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou análogas e substituindo por reagentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

Exemplo 6a. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- [4- (metiloxi) fenil] pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,50 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 339,1 (MH^+).

Exemplo 6b. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- [2- (metiloxi) fenil] pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,50 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (q, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 339,1 (MH^+).

Exemplo 6c. 6-[2,4- bis(metiloxi)fenil] -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,60 (m, 2H), 4,50 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 369,1 (MH^+).

Exemplo 6d. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6-[3- (metiloxi)fenil]pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,50 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (q, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 339,1 (MH^+).

Exemplo 6e. 8- (5-cloro -2- tienil) -8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,50 (q, 2H), 3,58 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$: 349,2 (MH^+).

Exemplo 6f. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- pirimidina -5- ilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,19 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,40 (q, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 311,3 (MH^+).

Exemplo 6g. 8- etila -2- (etilamina) -6-(3- fluoropiridil -4- il) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (t, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,58 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_6\text{O}$: 328,3 (MH^+).

Exemplo 6h. 8- etila -2- (etilamina) -6-(1H -indolo -6- il) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,2 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,40 (q, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: 348,3 (MH^+).

Exemplo 6i. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- (5- fenil -2- tienil)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,40 (q,

2H), 3,40 (q, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $C_{22}H_{22}N_4OS$: 391,3 (MH^+).

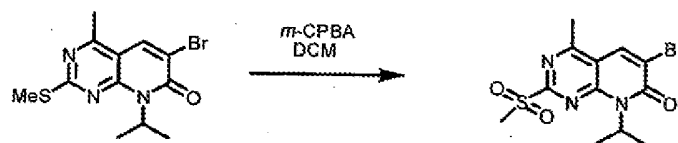
Exemplo 6j. 8- etila -2- (etilamina) -4- metilo -6- fenilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 5,41 (bs, 1H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS (EI) para $C_{18}H_{20}N_4O$: 309,2 (MH^+).

Exemplo 6k. 8- etila -2- (etilamina) -6-(3- fluorofenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (s, 1H), 7,46 - 7,02 (m, 4H), 5,41 (bs, 1H), 4,51 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,55 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 6,80$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J = 6,40$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{19}FN_4O$: 327,3 (MH^+).

Exemplo 6m. 8- etila -2- (etilamina) -6-(2- fluorofenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H), 7,52 - 7,12 (m, 4H), 5,33 (bs, 1H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,53 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 6,80$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{19}FN_4O$: 327,3 (MH^+).

Exemplo 6n. 8- etila -2- (etilamina) -6-(4- fluorofenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 1H), 7,66 - 7,08 (m, 4H), 5,30 (bs, 1H), 4,52 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 6,80$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J = 6,40$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{19}FN_4O$: 327,3 (MH^+).

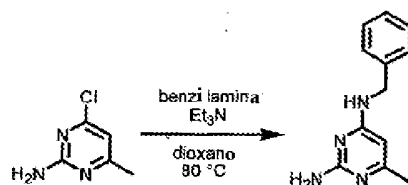
Intermédio 2



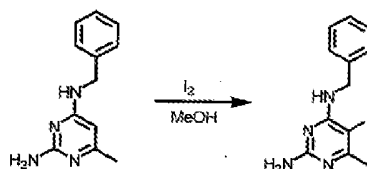
Acrescentou-se 3-ácido cloroperbenzóico (1,78 g, 10,4 mmol) a uma solução de 6-bromo-4-metilo-8-(1-metiletila)-2-(metiltio)pirido [2,3-d] pirimidina -7 (8h)-um (1,33 g, 4,14 mmol), preparado usando procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 1, em diclorometano (30,0 mL) à temperatura ambiente. Depois de 1, a reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e lavada duas vezes com NaHCO_3 saturado, seguido de salmoura. A fase orgânica foi separada e seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi precipitado com acetato / hexano de etila para fornecer a sulfona correspondente (1,31 g, 93% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 8

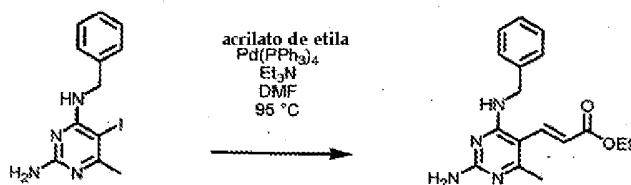
2-amino-4-metilo-8-(fenilmetilo)-6-(1H-pirazol-3-il)pirido [2,3-d]pirimidina -7-um



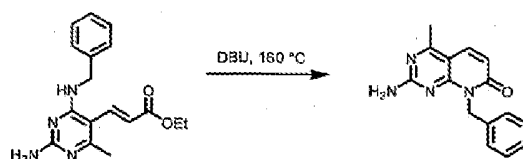
Acrescentou-se trietilamina (3,4 mL, 24,6 mmol) a uma suspensão de 2- amino -4- cloro -6- metilpirimidina (Aldrich, 1,77 g, 12,3 mmol) e benzilamino (1,98 g, 18,5 mmol) em dioxano anidro (20 mL). A reação foi aquecida a 80 °C e deixada a correr durante 12 h. Logo que arrefeceu para a temperatura ambiente, formou-se um precipitado branco que foi recolhido através de filtragem em vácuo. O sólido foi recrystalizado a partir de acetona: hexano para se conseguir N⁴ -benzilo -6- metilpirimidina -2,4- diamino (2,33 g, 89% de rendimento) como um sólido branco.



Acrescentou-se iodina (3,04 g, 120 mmol) a uma solução de N⁴ -benzilo -6- metilpirimidina -2,4- diamino (2,33 g, 109 mmol) em MeOH anidro (50 mL) a 0 °C. A reação foi deixada a aquecer à temperatura ambiente durante a noite. Depois de 12 horas, acrescentou-se um adicional de 0,5 equiv. de iodina, e a reação foi aquecida a 50 °C. Depois de quatro horas, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL) e lavado com 10% de NaHSO₃ (200 mL). A fase aquosa foi separada e lavada uma vez mais com acetato de etila (200 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, separadas e secas com Na₂SO₄. O filtrado foi concentrado em vácuo para se conseguir o produto N⁴ -benzil -5- iodo -6- metilpirimidina -2,4- diamino (3,14 g, 85% de rendimento).

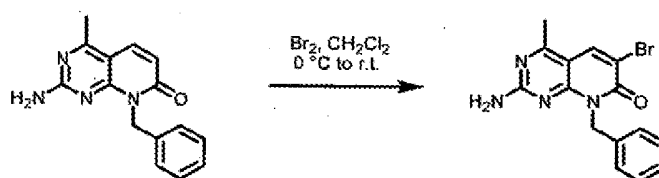


Acrescentou-se trietilamina (7,60 g, 54,5 mmol) a uma suspensão de N⁴ -benzil -5- iodo -6- metilpirimidina -2,4-diamino (3,14 g, 109 mmol), acrilato de etila (3,55 mL, 32,7 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (629 mg, 0,545 mmol) em DMF anidroso (20 mL). A reação foi aquecida a 95 °C em nitrogénio. Depois de 24 h, a reação foi deixada a arrefecer à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi escoado para uma solução de LiCl e lavado com acetato de etila (10 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura, separada e seca com Na₂SO₄. O filtrado foi concentrado em vácuo e purificado em SiO₂ (3:2 cloreto de metano : acetato de etila) para se conseguir (E) -etila -3- (2- amino -4- (benzilamino) -6- metilpirimidina -5- il) acrilato (0,954 g, 28% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

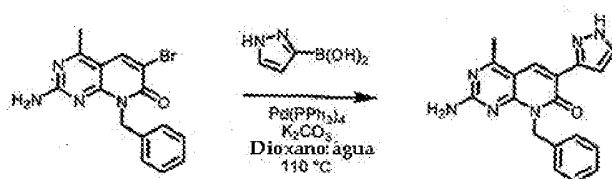


Acrescentou-se 2- amino -4- metilo -8-(fenilmetilo)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um diazabicyclo [5,4,0]undec -7-eno (DBU) (1,83 mL, 12,2 mmol) a um frasco carregado com (E) -etila -3- (2- amino -4- (benzilamino) -6- metilpirimidina -5- il) acrilato (0,954 g, 3,05 mmol) e a reação fez refluxo a 160 °C num ambiente de nitrogénio.

Depois de 20 horas, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. A purificação em SiO₂ (1:1 cloreto de metileno : acetato de etila) produziu o produto (0,508 g, 62% de rendimento) como um sólido branco.



Acrescentou-se bromina (72 µL, 1,40 mmol) a uma suspensão de 2-amino-4-metilo-8-(fenilmetilo)pirido [2,3-d]pirimidina-7(8H)-um (0,340 g, 1,27 mmol) em cloreto de metileno (20 mL) a 0 °C. A reação foi deixada à temperatura ambiente durante mais de uma hora e o precipitado resultante foi recolhido por filtração em vácuo para dar 2-amino-6-bromo-4-metilo-(8-fenilmetilo)pirido [2,3-d]pirimidina-7(8H)-um (0,435 g, 99% de rendimento) depois de secar. O sólido amarelo foi usado no passo seguinte sem mais purificação.

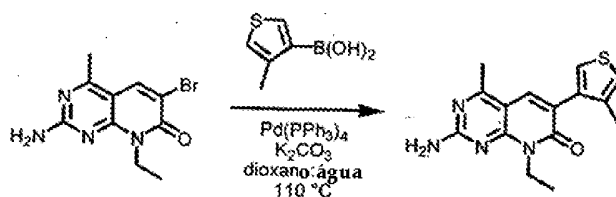


Acrescentou-se uma solução de 10:1 de dioxano e água (11 mL) a um frasco carregado com 2-amino-6-bromo-4-metilo-(8-fenilmetilo)pirido [2,3-d]pirimidina-7(8H)-um (0,435 g, 1,27 mmol), ácido borónico-1H-pirazole-5 (0,284 g, 2,54 mmol), Pd (PPh₃)₄ (0,073 mg, 0,063 mmol), e

K₂CO₃ (0,527 g, 3,81 mmol). O frasco foi pulverizado com nitrogénio e com um condensador de refluxo e aquecido a 110 °C. Depois de 12 h, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água. A fase aquosa foi acidificada para pH 1,0 e lavada com acetato de etila (100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, separadas e secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi precipitado com acetato de etila para dar 2-amino-4-metilo-(8-fenilmetilo)-6-(1H-pirazol-3-il)pirido [2,3-d] pirimidina-7(8H)-um (0,062 g, 15% de rendimento) como um sólido amarelo: ¹H NMR (400 MHz, DMSO -d₆): δ 13,10 (bs, 1H), 12,93 (bs, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,55 (bs, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₆N₆O: 333,1 (MH⁺).

Exemplo 9

2-amino-8-etila-4-metilo-6-(4-metilo-3-tienil)pirido [2,3-d] pirimidina-7(8H)-um



Acrescentou-se uma solução de 3:1 de dioxano e água (4 mL) a um frasco carregado com 2-amino-6-bromo-8-etila-4-metilpirido [2,3-d] pirimidina-7(8H)-um (0,140 g, 0,495 mmol) de anterior, ácido borónico 4-metiltiofeno-3 (0,140

g, 0,989 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,057 mg, 0,050 mmol), e K_2CO_3 (0,205 g, 1,48 mmol). O frasco foi pulverizado com nitrogénio e munido com um condensador de refluxo e aquecido a 100 °C. Depois de 12 h, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e diluído com acetato de etila (70 mL) e lavada com água. A fase aquosa foi separada e lavada com uma quantidade adicional de acetato de etila (70mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, separadas e secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em SiO_2 (1:1 cloreto de metileno : acetato de etila) para dar 2- amino -8- etila -4-metilo -6-(4- metilo -3- tienil) pirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um (0,081 g, 55% de rendimento) como um sólido esbranquiçado: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,84 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 4,32 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,11 (bs, 3H), 1,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: 301,1 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou análogas e substituindo por reagentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

Exemplo 9a. 2- amino -8- etila -4-metilo -6-(3- tienil) pirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (dd, $J = 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 4,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,21 (bs, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: 287,0 (MH^+).

Exemplo 9b. 2- amino -8- etila -6-furano -3- il -4- metilpirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 5,19 (bs, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 271,1 (MH^+).

Exemplo 9c. 2- amino -6-(3,5- dimetilisoxazol -4- il) -8- etila -4- metilpirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62 s, 1H), 5,27 (bs, 2H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: 300,1 (MH^+).

Exemplo 9d. 2- amino -8- etila -6- isoxazol -4- il - -4- metilpirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,36 s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,30 (bs, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$: 272,0 (MH^+).

Exemplo 9e. 2- amino -8- etila -6- furano -2- il - -4- metilpirido[2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 3,6, 2,0$ Hz, 1H), 5,21 (bs, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 271,0 (MH^+).

Exemplo 9f. 5-(2- amino -8- etila -4- metilo -7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-d] pirimidina -6- il) tiofeno -2- carbonitrilo: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (s, 1H), 7,61

(d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,33 (bs, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{15}H_{13}N_5OS$: 312,0 (MH^+).

Exemplo 9g. 2- amino -8- etila -4- metilo -6- (1H -pirazol -4- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,88 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,10 (bs, 2H), 4,35 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{13}H_{14}N_6O$: 271,0 (MH^+).

Exemplo 9h. 2- amino -8- etila -4- metilo -6- (1,3 - tiazol -2- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,34 (bs, 2H), 4,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{13}H_{13}N_5OS$: 288,0 (MH^+).

Exemplo 9i. 2- amino -8- etila -4- metilo -6- (1- metilo - 1H- pirrol -2- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,81 (s, 1H), 7,20 (bs, 2H), 6,81, 6,11 (dd, $J = 3,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,02 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $C_{15}H_{17}N_5O$: 284,1 (MH^+).

Exemplo 9j. 2- amino -8- etila -4- metilo -6- fenilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,43, (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,47 (q,

J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₆N₄O: 281,2 (MH⁺).

Exemplo 9k. 2- amino -8- etila -6- (4- metoxifenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96, (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,17 (bs, 2H), 4,47 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₈N₄O₂: 311,2 (MH⁺).

Exemplo 9m. 2- amino -8- etila -6- (2- metoxifenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,01, (m, 2H), 5,20 (bs, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (m, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₈N₄O₂: 311,2 (MH⁺).

Exemplo 9n. 2- amino -6- (4- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39, (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,23 (bs, 2H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₅ClN₄O: 315,1 (MH⁺).

Exemplo 9p. 2- amino -6- (3- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,25 (bs, 2H), 4,46 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₅ClN₄O: 315,1 (MH⁺).

Exemplo 9q. 2- amino -6- (2- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,333 (m, 1H), 5,22 (bs, 2H), 4,46 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$: 315,1 (MH^+).

Exemplo 9r. 2- amino -6- (2,4- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,45 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 349,1 (MH^+).

Exemplo 9t. 2- amino -8- etila -4- metil -6- (2- tienil)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,39 (s, 1H), 7,85 - 7,13 (m, 5H), 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: 287,1 (MH^+).

Exemplo 9u. 2- amino -8- etila -6- (4-fluorofenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,99 (s, 1H), 7,76 - 7,22 (m, 6H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$: 299,2 (MH^+).

Exemplo 9v. 2- amino -8- etila -6- (3-fluorofenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,06 (s, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 3H), 7,29 (bs, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,58

(a, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₅FN₄O: 299,2 (MH⁺).

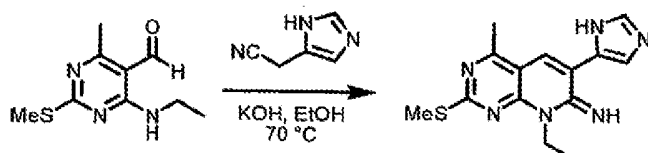
Exemplo 9w. 2- amino -8- etila -6- (2-fluorofenil) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 7,96 (s, 1H), 7,50 - 7,23 (m, 6H), 4,32 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₅FN₄O: 299,2 (MH⁺).

Exemplo 9x. metilo 3- (2- amino -8- etila -4- metilo -7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-d] pirimidina -6- il) benzoato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (bs, 1H), 4,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₈N₄O₃: 339,2 (MH⁺).

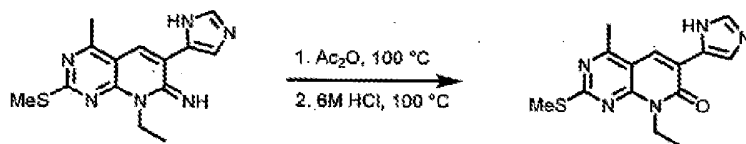
Exemplo 9y. 2- amino -8- etila -4- metilo -6- pirimidina -5- ilpirido [2,3-d] pirimidina -6- il) benzoato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 8,39 (s, 1H), 7,65 - 7,30 (m, 5H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₄H₁₄N₆O: 283,2 (MH⁺).

Exemplo 10

2- amino -8- etila -6- (1H - imidazol -5- il) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um



Acrescentou-se uma solução de hidróxido de potássio (0,139 g, 2,48 mmol) em etanol absoluto (3,0 ml) a um tubo de pressão carregado com 4-(etilamina) -6- metilo -2- (metiltio) pirimidina -5- carbaldeído (0,229 g, 1,08 mmol), preparada usando procedimentos semelhantes aos descritos para o Intermédio 1, e 2-(1H -imidazol -5- il) acetonitrilo (0,174 g, 162 mmol) e aquecida a 70 °C. Depois de 12 h, a reação foi deixada a arrefecer à temperatura ambiente e concentrada em vácuo dando 8- etila -6- (1H -imizadol -5- il) -4- metilo -2- (metiltio) pirido [2,3-*d*]pirimidina -7 (8H) -imina bruto, como um sólido. O produto foi usado no passo seguinte sem mais purificação.

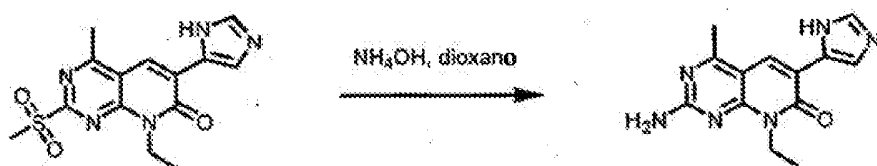


Acrescentou-se anidrido acético (1,50 ml) a um frasco carregado com 8- etila -6- (1H- imidazol -5- il) -4- metilo -2- (metiltio) pirido [2,3-*d*]pirimidina -7 (8H) -imina e aqueceu-se a 100 °C. Depois de 30 minutos, a reação foi deixada a arrefecer à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo acetilado foi depois tratado com 6 N HCl (16 ml) e aquecido a 95 °C durante 30 minutos e depois transferido para um frasco grande. Acrescentou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (150 ml) a 0 °C com pH de cerca de 8,0. A fase aquosa foi lavada três vezes com NaSO₄. O

agente secante foi filtrado para fora e as camadas orgânicas foram concentradas em vácuo para dar 8- etila -6- (1H -imidazol -5- il) -4- metilo -2- (metiltio) pirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um bruto, que foi usado no passo seguinte sem mais purificação.



Acrescentou-se ácido 3-cloroperbenzóico (0,299 g, 1,73 mmol) a uma solução de 8- etila -6- (1H -imidazol -5- il) -4- metilo -2- (metiltio) pirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um bruto (0,260 g, 0,886 mmol) em diclorometano (10,0 ml) à temperatura ambiente. Depois de 1,5 h, a reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada duas vezes com NaHCO₃ saturado, seguido de salmoura. A fase orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. A sulfona correspondente foi usada no passo seguinte sem mais purificação.

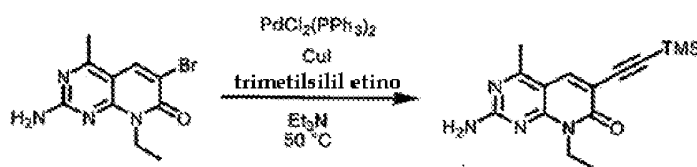


Acrescentou-se hidróxido de amônio aquoso concentrado (400 µL) a uma solução de sulfona em dioxano (10 ml) a 0 °C. O frasco da reação foi selado e deixado a aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada em vácuo e purificada em fase contrária de HPLC

(acetonitrilo : água 0,1% de TFA, 20 - 60% de gradiente). As frações que continham o produto foram recolhidas e concentradas em meio volume e vertidas para NaHCO₃ saturado (50 ml). A fase aquosa foi lavada três vezes com acetato de etila (5° ml) e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com cloreto de metileno e acetato de etila para dar 2- amino -8- etila -6- (1H - imizadol -5- il) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um (29 mg, 12% de rendimento) como um sólido amarelo claro: ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,52 (bs, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,30 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₃H₁₄N₆O: 271,0 (MH⁺).

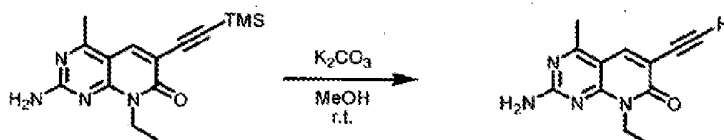
Exemplo 11

2- amino -8- etila -4- metilo -6- (1H- 1,2,3- triazol -5- - il) pirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um



Acrescentou-se trimetilsilil etino (1,44 ml, 102 mmol) a um tubo carregado com 2- amino -6- bromo -8- etila) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um (1,58 g, 5,59 mmol) do anterior, CuI (0,053 g, 0,279 mmol), e PdCl₂ (PPh₃)₂ (0,211 g, 0, 279 mmol) em trietilamina (20 ml). O tubo de pressão foi selado em nitrogénio e aquecido a 50 0C durante 96 h. A reação foi arrefecida à temperatura

ambiente e vertida numa solução saturada de NaHCO_3 (150 ml), depois lavada quatro vezes com acetato de etila (50 ml). As camadas orgânicas foram agrupadas e secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em SiO_2 (2:1, cloreto de metileno : acetato de etila) para se conseguir 2-amino-8-etila-4-metilo-6-((trimetilsilil) etinil) pirido [2,3-d]pirimidina-7 (8H) - um (1,09 g, 65% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.



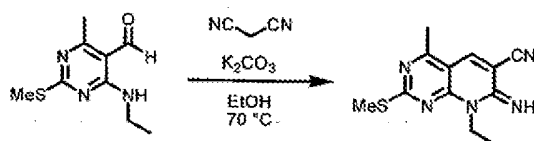
Acrescentou-se carbonato de potássio (1,00 g, 7,28 mmol) a um frasco carregado com 2-amino-8-etila-4-metilo-6-((trimetilsilil) etinil) pirido [2,3-d]pirimidina-7 (8H) - um (1,09 g, 3,64 mmol) em metanol anidroso (15 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente em nitrogénio durante 16 h. A reação foi concentrada para meio volume e o precipitado amarelo foi recolhido através de filtragem em vácuo para se conseguir 2-amino-8-etila-6-etinil-4-metilpirido [2,3-d]pirimidina-7 (8H) - um.



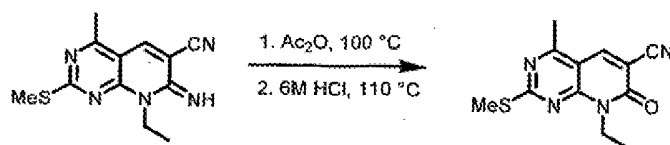
Acrescentou-se DMF anidro a um frasco carregado com 2-amino -8- etila -6- etinil -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um (0,204 g, 0,894 mmol), azida de sódio (0,070 g, 1,07 mmol) e cloreto de amônio (0,057 g, 1,07 mmol). A reação foi tampada sob nitrogênio e aquecida a 120 °C. Depois de 48 h, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado em HPLC de fase contrária (acetonitrilo : água 0,1% de TFA, 20 - 60% de gradiente). As frações que continham o produto foram recolhidas e concentradas em meio volume e vertidas em NaHCO₃ saturado (50 ml). A fase aquosa foi lavada três vezes com acetato de etila (50 ml) e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com cloreto de metileno e acetato de etila para se conseguir 2- amino -8- etila -4- metilo -6-(1H -1,2,3,- triazol -5- il) pirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um (14 mg, 6% de rendimento) como um sólido amarelo claro: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (bs, 1H), 8,41 (bs, 1H), 7,32 (bs, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₁₂H₁₃N₇O: 272,0 (MH⁺).

Exemplo 12

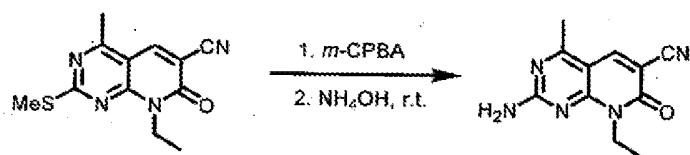
2- amino -8- etila -4- metilo -6-(1H- triazol -5- il) pirido [2,3-d]pirimidina -7 (8H) -um



Acrescentou-se carbonato de potássio (0,539 g, 3,90 mmol) a uma suspensão de 4-(etilamina) -6- metilo -2-(metiltio)pirimidina -5 carbaldeído (0,413 g, 1,95 mmol), do anterior, e malononitrilo (0,194 g, 2,93 mmol) em etanol absoluto (15,0 ml) e aqueceu-se a 70 °C. Depois de uma h, a reação foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila (50 ml) e lavado com NaHCO₃ saturado (50 ml), e salmoura. A fase orgânica foi separada e concentrada em vácuo. O resíduo foi precipitado com acetato de etila e hexano para dar 8- etila -7- imino -4- metilo -2-(metiltio) -7,8- dihidropirido [2,3-d]pirimidina -6- carbonitrilo como um sólido castanho que foi usado no passo seguinte sem mais purificação.



Acrescentou-se anidrido acético (10,0 ml) a um frasco carregado com 8-etila -7- imino -4- metilo -2- (metiltio)-7,8- dihidropirido [2,3-d]pirimidina -6 carbonitrilo (0,506 g, 1,95 mmol), e aqueceu-se a 95 °C durante uma hora e depois foi transferido para um frasco grande. Acrescentou-se uma solução de NaHCO₃ (500 ml) lentamente a 0 °C até se alcançar um ~pH de 8,0. A fase aquosa foi lavada três vezes com acetato de etila (100 ml) e as camadas orgânicas combinadas, depois lavadas com salmoura e secas com Na₂SO₄. O agente de secagem foi filtrado e concentrada em vácuo para dar 8- etila -4- metilo -2- (metiltio) -7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-d]pirimidina -6- carbonitrilo bruto que foi usado no passo seguinte sem mais purificação.



Acrescentou-se ácido 3- cloroperbenzóico (1,00 g, 5,85 mmol) a uma solução de 8- etila -4- metilo -2-(metiltio) - 7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-*d*]pirimidina -6- carbonitrilo (0,507 g, 1,95 mmol) em diclorometano (30 ml) à temperatura ambiente. Depois de 2,5 horas, a reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada duas vezes com NaHCO_3 , seguido de salmoura. A fase orgânica foi separada e seca com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. Usou-se 2- amino -8- etila -4- metilo -7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-*d*]pirimidina -6- carbonitrilo no passo seguinte sem mais purificação.

Acrescentou-se hidróxido de amônio (50 μL) a uma solução da sulfona anterior em dioxano (10 ml) a 0 $^{\circ}\text{C}$. O frasco da reação foi selado e deixado a aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada em vácuo, triturada com acetato de etila para dar o produto que foi usado no passo seguinte sem mais purificação.



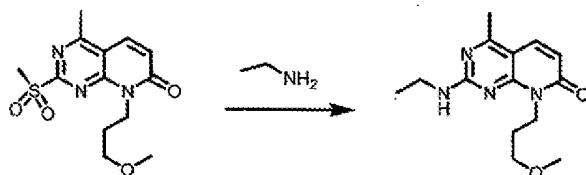
Acrescentou-se azida tributiltino (660 μ L, 2,41 mmol) a uma frasco carregado com 2- amino -8- etila -4- metilo -7- oxo -7,8- dihidropirido [2,3-d]pirimidina -6- carbonitrilo (0,184 g, 0,803 mmol) em tolueno anidroso (5,0 ml). A reação foi ajustada com um condensador de refluxo e aquecida a 140 $^{\circ}$ C em ambiente de nitrogênio. Depois de 20 h, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e o precipitado foi recolhido através de filtragem em vácuo e lavada com etanol absoluto para dar 2- amino -8- etila -4- metilo -6- (1H- tetrazol -5- il) pirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um (98 mg, 45% de rendimento) como um sólido castanho claro: ^1H NMR (400 MHz, 20% DCI em D_2O): δ 6,97 (s, 1H), 2,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,953 (s, 3H), -0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_8\text{O}$: 271,0 (MH^+).

Exemplo 13

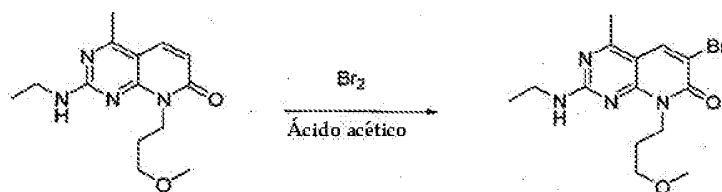


Agitou-se durante uma hora uma mistura de 8-(3-metoxipropilo) -4- metilo -2- (metiltio)pirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um (0,36 g, 1,29 mmol), preparado usando procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 1, diclorometano (10 ml), e 77% de ácido 3-cloroperbenzóico com água (0,723 g, 3,23 mmol). A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com bicarbonato de sódio saturado (3 vezes), salmoura, seca com sulfato de sódio, e o DCM foi

retirado sob pressão reduzida. O 8-(3- metoxipropilo) -4- metilo -2- (metilsulfonil)pirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um bruto foi usado sem mais purificação no passo seguinte.



Agitou-se 8-(3- metoxipropilo) -4- metilo -2- (metilsulfonil)pirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um e uma solução de 2M etilamina em THF (20 mL) durante 2 horas. O THF foi retirado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea para dar 2- (etilamina) -8- (3- metoxipropilo) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um (0,18 g, 50% de rendimento em dois passos).



A uma solução de 2-(etilamina) -8-(3- metoxipropilo) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um (0,18 g, 0,65 mmol), ácido acético (5 mL) e diclorometano (3 mL) acrescentou-se bromina (36 µl, 0,7 mmol). A mistura foi agitada durante 5 minutos e depois foi diluída com DCM e água. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (3 vezes), salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto

bruto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea para dar 0,13 g (56% de rendimento) de 6- bromo -2-(etilamina) -8-(3- metoxipropilo) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 5,44 (Br. s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 355 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou semelhantes e substituindo por agentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

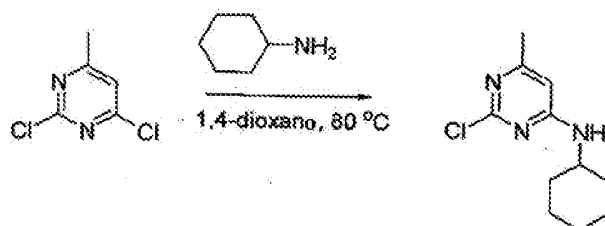
Exemplo 13a. 6- bromo -8- (2- etoxietila) -2-(etilamina) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 5,37 (Br. s, 1H), 4,67 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,29 - 1,25 (t, 3H), 1,19 - 1,15 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 355 (MH^+).

Exemplo 13b. 6- bromo -8- (3- etoxipropilo) -2-(etilamina) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 5,37 (Br. s, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (t, 3H), 1,19 - 1,15 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 369 (MH^+).

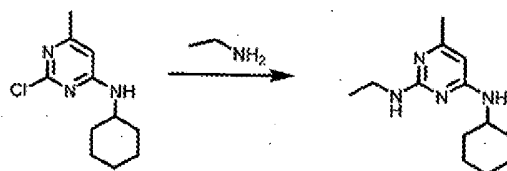
Exemplo 13c. 6- bromo -2-(etilamina) -8-(3- isopropoxipropilo) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 5,37 (Br. s, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,01

- 1,98 (m, 2H), 1,28 - 1,25 (t, 3H), 1,13 - 1,11 (t, 6H);
MS (EI) para $C_{16}H_{23}BrN_4O_2$: 383 (MH⁺).

Exemplo 14

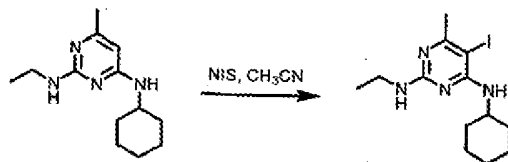


Agitou-se uma mistura de 2,4- dicloro -6- metilpirimidina (Aldrich, 5 g, 30 mmol), ciclohexilamina (3 g, 30 mmol) e DIEA (10 mL) a 80 °C durante 12 h. O material volátil foi retirado sob pressão reduzida. O resíduo foi descarregado para uma coluna de gel de sílica e foi posto em eluição com acetatos de hexano /etila (3:1). Obteve-se 8- ciclohexilo - 2- (etilamina) -4- metilo -6- (tiofeN -2- il) pirido [2,3- d] pirimidina -7(8H) -um como um óleo sem cor (2,8 g, 41% de rendimento).

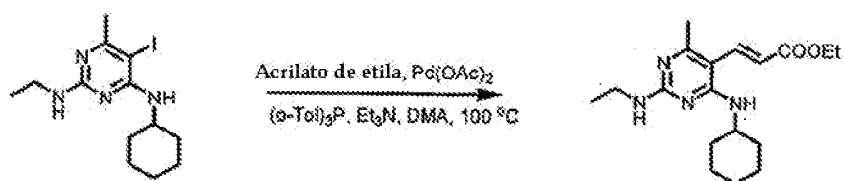


O produto foi reagido com uma solução de etilamina (10 equiv.) em THF a 100 °C durante 12 h. O 2-etilamina -4-ciclohexilamina -6- metilpirimidina bruto foi obtido a

partir de um aperfeiçoamento padrão e foi usado no passo seguinte.

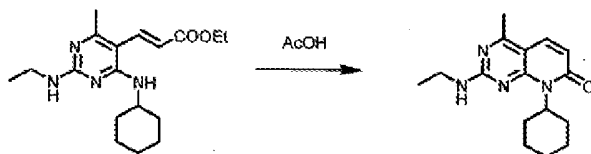


A uma solução de 2-etilamina -4- ciclohexilamina -6- metilpirimidina (600 mg, 2,56 mmol) em CH₃CN (10 mL) acrescentou-se *N*-iodosuccinimida (NIS, 658 mg, 2,92 mmol). A reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Depois de se retirar o solvente, o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A fase orgânica foi depois lavada com bisulfato de sódio, salmoura e seca com Na₂SO₄. A purificação por cromatografia de coluna instantânea deu 660 mg (73% de rendimento) de 2- etilamina -4- ciclohexilamina -5- iodo - 6- metilpirimidina.

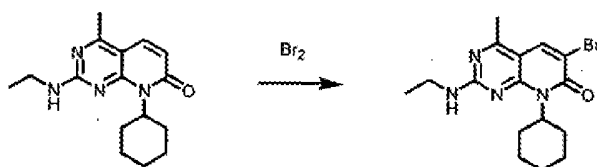


A uma solução de 2- etilamina -4- ciclohexilamina -5- iodo -6- metilpirimidina (660 mg, 1,83 mmol) em DMA (7 mL) acrescentou-se acrilato de etila (458 mg, 4,58 mmol), Pd (OAc)₂ (121 mg, 0,18 mmol), (o-Tol)₃P (110 mg, 0,37 mmol), e Et₃N (740 mg, 7,32 mmol). A mistura foi depois agitada a 100 °C durante 12 h em N₂. O aperfeiçoamento padrão e a purificação por cromatografia de coluna deu 411 mg (67% de

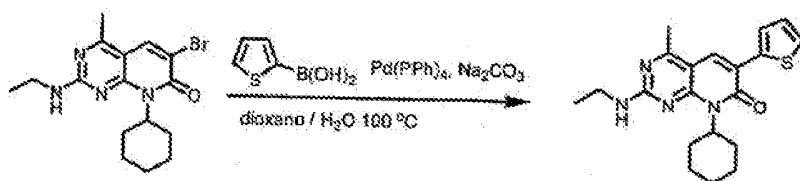
rendimento) de (E) - etila 3-(4-(ciclohexilamina) -2-(etilamina) -6- metilpirimidina -5- il)acrilato.



Dissolveu-se (E) - etila 3-(4-(ciclohexilamina) -2-(etilamina) -6- metilpirimidina -5- il)acrilato (200 mg, 0,6 mmol) em AcOH (2 mL). Esta solução foi aquecida num tubo selado a 186 °C durante 17 h. O aperfeiçoamento padrão e a purificação por cromatografia de coluna deu 65 mg (38% de rendimento) de 8- ciclohexil -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um.



A 8- ciclohexil -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um em AcOH e CH₂Cl₂ acrescentou-se Br₂ (22 µL, 0,42 mmol) a 80 °C. O aperfeiçoamento padrão e a purificação por cromatografia de coluna deu 65 mg (0,17 mmol, 80% de rendimento) de 6- bromo -8- ciclohexil -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um.

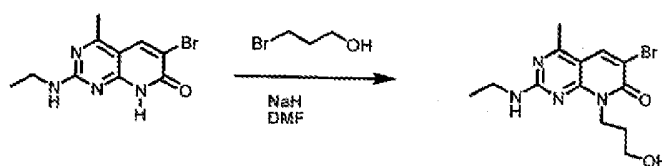


O brometo (65 mg, 0,17 mmol) obtido anteriormente foi reagido com ácido 2-tiofeneborónico (45 mg, 0,36 mmol) na presença de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,018 mmol) e Na_2CO_3 (38 mg, 0,36 mmol) em 1,4- dioxano / H_2O (1:1) a 100 °C durante 2h. A remoção dos solventes e a purificação por cromatografia de coluna deu 33 mg (50% de rendimento) de 8- ciclohexil - 2- (etilamina) -4- metilpirido -6-(tiofen -2- il)pirido [2,3-d] pirimidina -7(8H) -um: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01 (br s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,60 - 5,40 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,30 - 1,2 (m, 2H), 1,30 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$: 369 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou semelhantes e substituindo por agentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

Exemplo 14a. 6- bromo -8- ciclopropilo -2-(etilamina) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina 7(8H)- um: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,94 (br s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,31 - 1,25 (m, 5H), 0,91 (br s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$: 323 (MH^+).

Exemplo 15



A uma solução de 6- bromo -2-(etilamina) -4- metilpirido [2,3-*d*]pirimidina 7(8H)- um (100 mg, 0,35 mmol) em DMF (2 mL), preparada usando procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 14, acrescentou-se NaH (30 mg, 60%, 0,7 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min. à temperatura ambiente e aquecida a 70 °C. A seguir acrescentou-se 3-bromopropanol (48 mg, 035 mmol). A agitação continuou durante 12 h. O aperfeiçoamento padrão e a purificação através de cromatografia de coluna deu 33 mg (27% de rendimento) de 6- bromo 2-(etilamina) -8-(3-hidroxipropilo) -4- metilpirido [2,3-*d*]pirimidina 7(8H)- um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,59 (br s, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (br s, 2H), 1,28 (t, 3H); MS (EI) para C₁₃H₁₇BrN₄O₂: 341 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou semelhantes e substituindo por agentes apropriados, prepararam-se os seguintes compostos:

Exemplo 15a. 6- bromo -2-(etilamina) -8-(2-hidroxietila) -4- metilpirido [2,3-*d*]pirimidina 7(8H)- um: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,38 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 3,20 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,15 (t, 3H); MS (EI) para C₁₂H₁₅BrN₄O₂: 327 (MH⁺).

Exemplo 15b. 6- bromo -2-(etilamina) -4- metilo -8-(2-(piperidina -1- il)etila) pirido [2,3-*d*]pirimidina 7(8H)- um: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,59 (br s, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m,

6H), 2,52 (s, 3H), 1,62 -1,58 (m, 4H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (EI) para C₁₇H₂₄BrN₅O: 394 (MH⁺).

Exemplos Biológicos

Exemplo Biológico 1

Protocolo de Ensaio de quimioluminescência de luciferase acoplada PI3Kalfa

A actividade PI3Kalfa é medida como a percentagem de ATP consumida a seguir à reação da quinase usando quimioluminescência de luciferase-luciferina-acoplada. As reações foram efectuadas em placas de 384 poços de microtitulação de ligação média brancos (Greiner). As reações da quinase foram iniciadas combinando-se compostos de testes, ATP, substrato (PIP₂) e quinase numa solução buffer com um volume de 20 µL. O buffer de ensaio PIKalfa padrão é composto por 50 mM Tris, pH 7,5, 1mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT e 0,03% CHAPS. As concentrações do ensaio padrão para a enzima, ATP, e o substrato são de 0,5 - 1,1 nM, 1 µM e 7,5 µM, respectivamente. A mistura de reação foi incubada à temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. A seguir à reação da quinase, acrescentou-se uma alíquota de 10 µL de mistura luciferase.luciferina (Promega Kinase-Glo) e o sinal de quimioluminescência foi medido usando um leitor de prato Victor2 (Perkin Elmer). O consumo total de ATP foi limitado a 40 - 60% e os valores de IC₅₀ dos compostos de controlo correlacionam-se bem com as referências da literatura.

Alguns compostos da invenção foram testados neste ensaio e demonstraram a capacidade para se ligar a PI3K. Por exemplo, numa realização da invenção, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca 9 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 5 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 3 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 1,5 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 1 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 0,6 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 0,3 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 0,2 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 0,1 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 0,04 μ M ou menos. Numa outra realização, o inibidor PI3K é selecionado dos compostos no quadro 1 com uma afinidade de ligação a PI3K de cerca de 0,020 μ M ou menos.

Exemplo Biológico 2

Semeou-se células de ensaio PC3 AKT de fosfo em placas de 6 poços com 150 000 células por placa. As células foram cultivadas durante 3 dias, depois tratadas com compostos em meio livre de soro durante 3 hr. Acrescentou-se EGF (100 ng/ mL) durante os últimos 10 minutos. As células foram lisadas em buffer TENN. Quantificou-se fosfo T308 Akt e Akt total por ELISA realizado de acordo com o protocolo de ensaio Biosource. As leituras de fosfo Akt foram normalizadas para leituras de Akt total.

Exemplo Biológico 3

Ensaio de fosfo S6

As células PC3 foram semeadas em placas de 96 poços com 8 000 células / poço. Por cada experiência, as células foram semeadas e tratadas em placas duplas: uma placa por fosfo S6 CellELISA e uma placa para S6 total CellELISA. As células foram cultivadas em placas durante 3 dias, depois tratadas com compostos em meio livre de soro durante 3 hr em triplicado. As células foram fixas com 4% de formaldeído, temperadas com 0,6% H₂O, bloqueadas com 5% de BSA, incubadas com anticorpos fosfo S6 ou anticorpos S6 total durante a noite, incubadas com cabra-anti-coelho-IgG-HRP durante 1 hr, e desenvolvidas em substrato de quimioluminescência.

Exemplo Biológico 4

Ensaio de PIP₃

As células MCF - 7 criadas em pratos de 10 cm foram privadas de alimento durante 3 horas em DMEM, e depois tratadas com compostos durante 2 minutos. Nos últimos 2 minutos da incubação com os compostos, acrescentou-se EGF (100 ng / mL) para estimular a produção de PIP₃. O meio foi aspirado e as células foram raspadas com ácido tricloroacético a 10%. Os lípidos foram extraídos dos grãos depois dos lisados das células serem centrifugados. Quantificou-se o PIP₃ na extração celular de lípidos com o ensaio AlphaScreen em que se usa Grp1 - PH como amostra específica do PIP₃. A quantidade de PIP₃ celular foi calculada a partir da curva padrão de diC8 PI (3,4,5) P₃.

Exemplo Biológico 5 - 10

Modelos in vivo

Usaram-se ratos nus atímicos fêmeas e machos (NCR) com 5 a 8 semanas de idade e pesando aproximadamente 20 g, no seguinte modelo. Antes de iniciar o estudo, os animais foram deixados a ambientarem-se durante um mínimo de 48 h. Durante estes estudos, os animais deu-se comida e água ad libitum aos animais e mantidos num espaço acondicionado a 70 -75 °F e 60% de humidade relativa. Manteve-se um ciclo de 12 h de luz e 12 de escuro com contadores automáticos. Todos os animais foram examinados diariamente para mortes por compostos induzidos ou mortes relacionadas com tumores.

Cultivaram-se células do adenocarcinoma da próstata humana PC - 3 in vitro em DMEM (Mediatech) complementadas com 20% de Soro Fetal Bovino (Hyclone), PeninciliN-Streptomicina e aminoácidos não essenciais a 37 °C num ambiente humidificado com 5% de CO₂. No dia 0, as células foram colhidas com tripsinização e implantaram-se subcutaneamente 2x10⁶ (viabilidade de 13,99% de passagem) em 0,1 mL de uma solução de sal equilibrado de Hank de gelo frio no flanco posterior de ratos nus machos com 5 a 8 semanas de idade. Implantou-se um transponder em cada rato para identificação, e os animais foram observados diariamente para sintomas clínicos e sobrevivência. Registou-se o peso corporal diariamente.

Cultivaram-se células do glioblastoma humano U - 87 MG in vitro em DMEM (Mediatec) complementadas com 10% de Soro Bovino Fetal (Hyclone), PeninciliN-Streptomicina e aminoácidos não essenciais a 37 °C num ambiente humidificado com 5% de CO₂. No dia 0, as células foram colhidas com tripsinização e implantaram-se por via intradérmica 2x10⁶ (viabilidade de 5,96% de passagem) em 0,1 mL de uma solução de sal equilibrado de Hank de gelo frio no flanco posterior de ratos nus machos com 5 a 8 semanas de idade. Implantou-se um transponder em cada rato para identificação, e os animais foram observados diariamente para sintomas clínicos e sobrevivência. Registou-se o peso corporal diariamente.

Cultivaram-se células do carcinoma pulmonar humano A549 in vitro em DMEM (Mediatec) complementadas com 10% de Soro Bovino Fetal (Hyclone), PeninciliN-Streptomicina e aminoácidos não essenciais a 37 °C num ambiente

humidificado com 5% de CO₂. No dia 0, as células foram colhidas com tripsinização e implantaram-se por via intradérmica 2x10⁶ (viabilidade de 12,99% de passagem) em 0,1 mL de uma solução de sal equilibrado de Hank de gelo frio no flanco posterior de ratos nus fêmeas com 5 a 8 semanas de idade. Implantou-se um transponder em cada rato para identificação, e os animais foram observados diariamente para sintomas clínicos e sobrevivência. Registou-se o peso corporal diariamente.

Cultivaram-se células do melanoma humano A2058 in vitro em DMEM (Mediatec) complementadas com 10% de Soro Bovino Fetal (Hyclone), PeninciliN-Streptomicina e aminoácidos não essenciais a 37 °C num ambiente humidificado com 5% de CO₂. No dia 0, as células foram colhidas com tripsinização e implantaram-se por via intradérmica 3x10⁶ (viabilidade de 3,95% de passagem) em 0,1 mL de uma solução de sal equilibrado de Hank de gelo frio no flanco posterior de ratos nus fêmeas com 5 a 8 semanas de idade. Implantou-se um transponder em cada rato para identificação, e os animais foram observados diariamente para sintomas clínicos e sobrevivência. Registou-se o peso corporal diariamente.

Cultivaram-se células do melanoma humano WM - 266 - 4 in vitro em DMEM (Mediatec) complementadas com 10% de Soro Bovino Fetal (Hyclone), PeninciliN-Streptomicina e aminoácidos não essenciais a 37 °C num ambiente humidificado com 5% de CO₂. No dia 0, as células foram colhidas com tripsinização e implantaram-se por via intradérmica 3x10⁶ (viabilidade de 5,99% de passagem) em 0,1 mL de uma solução de sal equilibrado de Hank de gelo frio no flanco posterior de ratos nus fêmeas com 5 a 8

semanas de idade. Implantou-se um transponder em cada rato para identificação, e os animais foram observados diariamente para sintomas clínicos e sobrevivência. Registou-se o peso corporal diariamente.

Para tumores subcutâneos ou intradérmicos, o tumor médio pesa em cada animal nos respectivos grupos de controlo e de tratamento foi determinado duas vezes por semana durante o estudo. O peso do tumor (TW) foi determinado pela medição de diâmetros perpendiculares com um compasso de calibre, usando a seguinte fórmula:

Peso do tumor (mg) = [volume do tumor = comprimento (mm) x largura² (mm²)] / 2

Estes dados foram registados e traçados num gráfico de linhas com o peso do tumor vs. dias pós implantação e apresentados graficamente como uma indicação das taxas de crescimento do tumor. A percentagem de inibição do crescimento do tumor (TGI) é determinada pela seguinte fórmula:

$$\left[1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] * 100$$

Em que X_0 = média TW de todos os tumores no dia de grupo

X_f = TW do grupo tratado no Dia f

Yf = TW do grupo de controlo veículo no Dia f

Se os tumores regridem abaixo dos tamanhos iniciais, então a percentagem de regressão do tumor é determinada pela fórmula seguinte:

$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

O tamanho do tumor é calculado individualmente para cada tumor para se obter um valor médio $\pm$ SEM para cada grupo experimental. A importância estatística é determinada usando o t-teste de estudante de duas caudas (importância definida como $P < 0,05$).

Exemplos de composições farmacológicas

A seguir mostram-se fórmulas farmacológicas representativas que contêm um composto da Fórmula I.

Comprimido da Fórmula

Os seguintes ingredientes são estreitamente misturados e comprimidos em comprimidos individuais marcados.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto desta invenção	400
Amido de milho	50
Sódio de croscarmelose	25
Lactose	120
Estereato de magnésio	5

Fórmula da cápsula

Os seguintes ingredientes são estreitamente misturados e carregados para dentro de uma cápsula de gelatina com casca rija.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto desta invenção	200
Lactose, pulverizador seco	180
Estereato de magnésio	2

Fórmula da suspensão

Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto desta invenção	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metilo parabeno	0,15 g
Propilo parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (70% de solução)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 mL
Corantes	0,5 mg
Água destilada	qb a 100 mL

Fórmula injectável

Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma fórmula injectável

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto desta invenção	1,2 g
Solução tampão de acetato de sódio	0,4 M 2,0 mL
HCl (1 N) ou NaOH (1 M)	qb a pH apropriado
Água (destilada, estéril)	qb a 20 mL

Todos os ingredientes anteriores, com a exceção da água, são combinados e aquecidos a 60 - 7 graus C. com agitação. Uma quantidade suficiente de água a 60 graus C. é depois adicionada com agitação vigorosa para emulsionar os ingredientes e depois adicionou-se água qb a 100 g.

Fórmula do supositório

Um supositório como peso total de 2m5 g é preparado misturando o composto da invenção com Witepsol.RTM. H - 15 (triglicerídeos de ácido gordo vegetal saturado; Riches - Nelson, Inc., Nova Iorque), e tem a seguinte composição:

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto desta invenção	500
Witepsol® H - 15	Equilíbrio

A invenção atrás foi descrita com algum pormenor como ilustração e exemplo, para fins de clareza e compreensão. A invenção foi descrita com referência a várias realizações específicas e técnicas. No entanto, deverá ser entendido que podem ser feitas muitas variações e modificações mantendo-se dentro do âmbito da invenção. Será óbvio para um perito nesta arte que as alterações e modificações podem ser praticadas dentro do âmbito das reivindicações em anexo. Por isso, deverá ser entendido que a descrição anterior pretende ser ilustrativa e não restritiva. O âmbito da invenção deve, contudo, ser determinado não em referência à descrição anterior, mas sim determinada em referência às seguintes reivindicações em anexo, juntamente com o âmbito de equivalentes às quais as reivindicações têm direito.

Lisboa, 26 de Setembro de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objetivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

EP 1277738 A1

US 5145684 A

US 4107288 A

US 20040009993 A1, M. Angiolini et al.

Literatura que não é patente citada na descrição

COHEN. *Nature*, 2002, vol. 1, 309-315

COHEN. *Eur. J. Biochem.*, 2001, vol. 268, 5001-5010

SRIDHAR et al. *Pharmaceutical Research*, 2000, vol. 17 (11), 1345-1353

PARK et al. *Cell*, 2000, vol. 101 (7), 777-787

CAMPBELL et al. Cancer Res, 2004, vol. 64, 7678-7681

LEVINE et al. Clin Cancer Res, 2005, vol, 11, 2875-2878

WANG et al. Hum Mutat, 2005, vol. 25, 322

LEE et al. Gynecol Oncol, 2005, vol. 97, 26-34

BACHMAN et al. Cancer Biol Ther, 2004, vol. 3, 772-775

Li et al. Breast Cancer Res Treat, 2006, vol, 96, 91-95

SAAL et al. Cancer Res, 2005, vol, 65, 2554-2559

SAMUELS; VELCULESCU. Cell Cycle, 2004, vol, 3, 1221-1224

SAMUELS et al. Science, 2004, vol, 304, 554

VELHO et al. Eur J Cancer, 2005, vol, 41, 1649-1654

ODA et al. Cancer Res., 2005, vol, 65, 10669-10673

Int J Cancer, 2003, vol. 104, 318-327

LEE et al. Oncogene, 2005, vol. 24, 1477-1480

TANG et al. Lung Cancer, 2006, vol. 51, 181-191

MASSION et al. Am J Respir Crit Care Med, 2004, vol. 170,
1088-1094

WU et al. J Clin Endocrinol Metab, 2005, vol. 90, 4688-4693

SUJOBERT et al. Blood, 1997, vol. 106, 1063-1066

HICKEY; COTTER. J Biol Chem, 2006, vol. 281, 2441-2450

HARTMANN et al. Acta Neuropathol (Berl, 2005, vol. 109,
639-642

Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing
Company, 1985

S. M. BERGE et al. Pharmaceutical Salts. J. Pharm. Sci.,
1977, vol. 66, 1-19

Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing
Company, 1990

Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1991, vol, 1-17

Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Elsevier Science Publishers, 1989, vol. 1-5

Organic Reactions. John Wiley and Sons, 1991, vol. 1-40

March's Advanced Organic Chemistry. John Wiley and Sons

Larock's Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers Inc, 1989

Pro-drugs as Novel Delivery Systems. T. HIGUCHI; V. STELLA. A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, vol, 14

T.w. GREENE. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 1991

M. BARVIAN et al. J. Med. Chem., 2000, vol. 43, 4606-4616

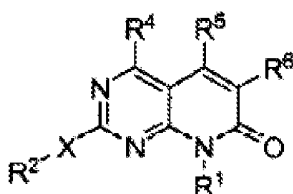
S. N. VANDERWEI et al. J. Med. Chem., 2005, vol. 48, 2371-2387

P. L. TOOGOOD et al. J. Med. Chem., 2005, vol. 48, 2388-2406

J. KASPAREC et al. Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, 4567-4570

Reivindicações

1. Um Composto da Fórmula I:



Ou um único estereoisómero ou mistura de seus estereoisómeros e como opção como um seu sal ou solvato farmacologicamente aceite, em que

R¹ é hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, cicloalquilo opcionalmente substituído, cicloalquilalquilo opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído;

R² é hidrogénio ou alquilo em que o alquilo é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos R⁸;

X é -NR³ -;

R³ é hidrogénio;

R⁴ é alquilo opcionalmente substituído;

R⁵ é hidrogénio; e

R⁶ é fenil, acilo, ou heteroaril em que o fenil e o heteroaril são opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos R⁹;

cada R⁸, quando presente, é independentemente hidroxil, halo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilaminoalquilo, ou alcoxialquilamino; e

cada R⁹, quando presente, é independentemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonil, aminoalquilo, cicloalquilo, aril, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo, ou heteroaril e onde o cicloalquilo, aril, heterocicloalquilo e heteroaril, cada um sozinho ou como parte de outro grupo dentro de R⁹, são independentemente opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos selecionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino e dialquilamino.

2. O composto da Reivindicação 1, em que R¹ é hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, cicloalquilo opcionalmente substituído, heterocicloalquilo opcionalmente substituído, ou arilalquilo opcionalmente substituído; X é

-NH-; R^2 é hidrogénio ou alquilo, em que o alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos de R^8 ; R^4 é alquilo; R^5 é hidrogénio; R^6 é fenil ou heteroaril, em que o fenil e o heteroaril são opcionalmente substituídos por um, dois ou três grupos R^9 ; cada R^8 , quando, é independentemente amino, alquilamino, dialquilamino, ou halo; e cada R^9 , quando presente, é independentemente alquilo, arilalquilo, ciano, arilo, alcoxycarbonil, ou halo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solventes farmacologicamente aceite.

3. O Composto da Reivindicação 1, em que R^2 é hidrogénio; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

4. O Composto da Reivindicação 3, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

5. O Composto da Reivindicação 3, em que R^1 é alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

6. O Composto da Reivindicação 4, em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

7. O Composto da Reivindicação 3, em que R^6 é fenil opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

8. O Composto da Reivindicação 7, em que cada R^9 , quando presente, é independentemente arilo, halo, alcoxi, ariloxi, ou haloalquilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

9. O Composto da Reivindicação 7, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

10. O Composto da Reivindicação 3, em que R^6 é heteroarilo opcionalmente substituído por 1,2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

11. O Composto da Reivindicação 10, em que cada R^9 , quando presente, é independentemente alquilo, arilalquilo, ciano, arilo, alcóxicarbonil, ou halo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

12. O Composto da Reivindicação 3, em que R^6 , é pirazol, imidazolil, tienil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, furanil, pirrolil, triazolil, ou tetrazolil; sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

13. O Composto da Reivindicação 3, em que R^6 , é pirazol -3-il, pirazol -4-il, pirazol -5-il, imidazol -2-il, imidazol -4-il, imidazol -5-il, tien -2-il, tien -3-il, tiazol-2-il, tiazol -4-il, tiazol -5-il, oxazol -2-il, oxazol -4-il, oxazol -5-il, isoxazolil, oxadiazol -3-il, isoxazol -4-il, isoxazol -5-il, 1,2,3- oxadiazol -2-il, 1,2,3- oxadiazol -5-il, 1,3,4- oxadiazol -3-il, 1,2,4- oxadiazol -5-il, furano -2-il, furano -3-il, pirrol -2-il, pirrol -3-il, triazol -4-il, triazol -5-il, ou tetrazol -5-il; sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

14. O Composto da Reivindicação 12, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

15. O Composto da Reivindicação 3, em que R^6 , é piranzil, pirimidinil, ou piridazinil; sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único

estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

16. O Composto da Reivindicação 15, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

17. O Composto da Reivindicação 1, em que R^2 , é hidrogénio, R^4 é metilo, R^1 é alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído, e R^6 é fenil opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

18. O Composto da Reivindicação 1, em que R^2 , é hidrogénio, R^4 é metilo, R^1 é alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído, e R^6 é heteroarilo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

19. O Composto da Reivindicação 3, em que R^1 , é heterocicloalquilo e R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

20. O Composto da Reivindicação 19, em que R^6 , é fenil opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

21. O Composto da Reivindicação 19, em que R^6 , é heteroarilo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

22. O Composto da Reivindicação 3, em que R^1 , é heterocicloalquilalquilo e R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

23. O Composto da Reivindicação 22, em que R^6 , é fenil opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

24. O Composto da Reivindicação 22, em que R^6 , é heteroarilo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

25. O Composto da Reivindicação 1, em que R^2 é alquilo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

26. O Composto da Reivindicação 25, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

27. O Composto da Reivindicação 25, em que R^1 é alquilo ou cicloalquilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

28. O Composto da Reivindicação 25, em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

29. O Composto da Reivindicação 25, em que R^6 é fenil opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

30. O Composto da Reivindicação 10, em que cada R^9 , quando presente, é independentemente alquilo, arilalquilo, ciano,

arilo, alcóxicarbonil, ou halo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

31. O Composto da Reivindicação 29, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

32. O Composto da Reivindicação 25, em que R^6 é heteroarilo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

33. O Composto da Reivindicação 32, em que cada R^9 , quando presente, é independentemente alquilo, arilalquilo, ciano, arilo, alcóxicarbonil, ou halo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

34. O Composto da Reivindicação 25, em que R^6 , é pirazol, imidazolil, tienil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, furanil, pirrolil, triazolil, ou tetrazolil; sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

35. O Composto da Reivindicação 25, em que R^6 , é pirazol -3- il, pirazol -4- il, pirazol -5- il, imidazol -2- il, imidazol -4- il, imidazol -5- il, tien -2- il, tien -3- il, tiazol-2- il, tiazol -4- il, tiazol -5- il, oxazol -2- il, oxazol -4- il, oxazol -5- il, isoxazolil, oxadiazol -3- il, isoxazol -4- il, isoxazol -5- il, 1,2,3- oxadiazol -2- il, 1,2,3- oxadiazol -5- il, 1,3,4- oxadiazol -3- il, 1,2,4- oxadiazol -5- il, furano -2- il, furano -3- il, pirrol -2- il, pirrol -3- il, triazol -4-il, triazol -5- il, ou tetrazol -5- il; sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

36. O Composto da Reivindicação 34, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

37. O Composto da Reivindicação 25, em que R^6 é pirazinil, pirimidinil, ou piridazinil sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

38. O Composto da Reivindicação 37, em que R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

39. O Composto da Reivindicação 1, em que R^2 é hidrogénio, R^4 é metilo, R^1 é alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído e R^6 é fenil opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

40. O Composto da Reivindicação 1, em que R^2 é hidrogénio, R^4 é metilo, R^1 é alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído e R^6 é heteroarilo opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

41. O Composto da Reivindicação 25, em que R^1 é heterocicloalquilo ou heterocicloalquilalquilo e R^4 é metilo; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

42. O Composto da Reivindicação 41, em que R^6 é fenil opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

43. O Composto da Reivindicação 41, em que R^6 é heteroarilo opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 grupos de R^9 ; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus

estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

44. O Composto da Reivindicação 18, em que R¹, é alquilo ou cicloalquilo; R2 é hidrogénio; R4 é metilo; R6 é pirazol -3- il, pirazol -4- il, pirazol -5- il, imidazol -2- il, imidazol -4- il, imidazol -5- il, tien -2- il, tien -3- il, tiazol-2- il, tiazol -4- il, tiazol -5- il, oxazol -2- il, oxazol -4- il, oxazol -5- il, isoxazolil, oxadiazol -3- il, isoxazol -4- il, isoxazol -5- il, 1,2,3- oxadiazol -2- il, 1,2,3- oxadiazol -5- il, 1,3,4- oxadiazol -3- il, 1,2,4- oxadiazol -5- il, furano -2- il, furano -3- il, pirrol -2- il, pirrol -3- il, triazol -4-il, triazol -5- il, ou tetrazol -5- il; sendo cada um opcionalmente substituído por um R9, em que R9, quando presente, é metilo, benzil, ciano, fenil, ou N- tert -butoxicarbonil; ou um único estereoisómero ou a mistura de seus estereoisómeros e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

45. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido Composto é selecionado de:

8- etila -2- (etilamina)-4- metil -6- fenilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
6- bifenil -4- il -8- etila -2- (etilamina) -4-metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
6- (2,4-difluorofenil) -8- etila -2- (etilamina)- 4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um

6-	(3-cloro-4-fluorfenil)	-8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metilo	-6-	[4-(metiloxi)fenil]pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H) -um
6-	(2,4-diclorofenil)	-8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
6-	(3,4-difluorfenil)	-8-	etila	-2-	(etilamina)-	4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metil	-6-	[2-(metiloxi)fenil]pirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metil	-6-	[4-(feniloxi)fenil]pirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
6-	[2,4-bis(metiloxi)fenil]	-8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metilpirido[2,3d]pirimidina- 7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-6-	(3-fluorfenil)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-6-	(2-fluorfenil)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metil	-6-	[3-(trifluormetil)fenil]pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-6-	(4-fluorfenil)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metil	-6-	(2- tienil)pirido[2,3-d]primidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metil	-6-	[3-(metiloxi)fenil]pirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
6-	(3-clorofenil)	-8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
6-	(4-clorofenil)	-8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8-	etila	-2-	(etilamina)	-4-	metil	-6-	(3- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um

8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (3- tienil)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (4-metil- 2- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (4-metil- 3- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
1,1- dimetil 2-[8-etila -2- (etilamina)-4- metil -7- oxi-7,8- diHidropirido[2,3- d]pirimidina-6-il] -1H- pirrol -1- carboxilato
8- etila -2 (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirrol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
6- (5-cloro -2- tienil)-8- etila-2- (etilamina)- 4-metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- pirimidina -5- ilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -6- (3-fluorpirimidina -4- il) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)-um
8- etila -2- (etilamina) -6- furano -3- il-4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila-2- (etilamina) -4- metil -6- [1- (fenilmetil) -1H- pirazol -4- il]pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
2- (etilamina) -4- metil -8- (1-metiletil) -6- (2-tienil)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -6- (1H-indol -6- il) -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (5- fenil- 2- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- (etilamina) - 6 - furano -3- il -4- metil -8-(1- metiletil) pirido[2,3-d]pirimidina - 7(8H)-um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H)- um
8- ciclohexil -2- (etilamina) -4- metil -6- (2- tienil)pirido[2,3-

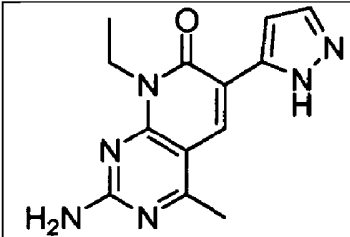
d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (1,3- Tiazol -2-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8- ciclopentil -2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina- um
2- (etilamina) -4- metil -8- (1- metiletil) -6- (1H-pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
8- etila -2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)- um
2- (etilamina) -4- metil -8- (1-metiletil) -6- (1H- pirazol-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
8- ciclopentil -2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol-1-il)pirio[2,3-d]pirimidina -7(8H)- um
8- etila -4- metil -6- (1H-pirazol-5-il) -2- [(2,2,2-trifluoretil)amino]pirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6-(1H-pirazol-5- il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- (etilamina) -4- metil -6- (1H- pirazol -3- il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
8- etila -4- metil -2- (metilomina) -6- (1H- pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)- um
2- amino -8- ciclopentil -4- metil -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)- um
8- etila -2- [(2-fluoretil)amino] -4- metil -6- (1H-pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidina- 7(8H) -um
2- amino -4- metil -8- (1- metiletil) -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)- um
2- amino -4- metil -8- (fenilmetil) -6- (1H- pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H)- um

2- amino -8- etila -4- metil -6- (4- metil-3- tienil)pirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (2- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- (4- fluorofenil) -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- (3- fluorofenil) -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- (2- fluorofenil) -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (3- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (3- tienil)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- furano -3- il -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- fenilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- [4- (metiloxi)fenil]pirido[2,3- d]pirimidina- 7(8H) -um
2- amino -6- (4- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -6- (3- clorofenil) -8- etila -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- isoxazol -4- il -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- furano -2- il -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- furano -2- il -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -6- (2,4-diclorofenil) -8- etila -4- metilpirido[2,3- d]pirimidina -7(8H) -um
5- (2- amino -8- etila -4- metil -7- oxo -7,8- dihidropirido[2,3-

d]pirimidina -6- il)tiofeno -2- carbonitrilo
2- amino -8- etila -4- metil -6- pirimidina -5- ilpirido[2,3-d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -6- (1H- imidazol -5-il) -4- metilpirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (1H- 1,2,3-triazol -5-il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2-amino -8- etila -4- metil -6- (1H)-pirazol -4- il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (1,3- tiazol -2- il)pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (1H- tetrazol -5- il)pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- etila -4- metil -6- (1- metil -1H- pirrol -2- il)pirido[2,3-d]pirimidina -7(8H) -um
2- amino -4,8- dietil -6- (1H- pirazol -5- il)pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H) -um
2- amino -8- ciclopentil -4- metil -6- (1,3- tiazol -5- il)pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H) -um

e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

46. O composto de acordo com a reivindicação 45, em que o composto é:

	2- amino -8- etila -4- metilo -6- (1H - pirazol -5- il) pirido[2,3- d] pirimidina -7(8H) -um
---	--

opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

47. Um composto selecionado de

6- bromo -8- etila -4- metilo -2- [(1- metiletila) amino] pirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- [(1,1 - dimetiletila)amino] -8- etila -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- {[3- (dimetilamina) propilo] amino} -8- etila -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -4- metilo -8- (1- metiletila)pirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -4- metilo -8- [3- (metiloxi) propilo]pirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -8- [2-(etiloxi)etila] -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -4- metilo -8- (2- piperidina -1- iletila) pirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -8- [3-(etiloxi)propilo] -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -4- metilo -8- { 3-[(1- metilerila)oxi] propilo} pirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -8- (3- hidroxipropilo) -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -2- (etilamina) -8- (2- hidroxietila) -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -8- ciclopropilo -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
6- bromo -8- ciclopentil -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um

2- amino -6- bromo -8- ciclopentil -4- metilpirido [2,3 -d] pirimidina -7(8H) -um
--

e opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite.

48. Uma composição farmacológica que compreende um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 47, ou um único estereoisómero ou suas misturas de estereoisómeros, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite, e um portador, excipiente ou diluente farmacologicamente aceite.

49. Um composto, ou um único estereoisómero ou suas misturas de estereoisómeros, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite de qualquer uma das reivindicações de 1 a 47, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite para uso em medicina.

50. Um composto, ou um único estereoisómero ou suas misturas de estereoisómeros, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite de qualquer uma das reivindicações de 1 a 47, opcionalmente como um seu sal ou solvente farmacologicamente aceite para uso no tratamento do cancro

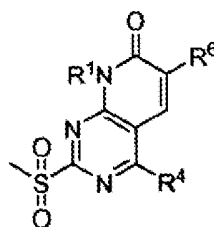
51. O composto, ou um único estereoisómero ou suas misturas de estereoisómeros, da reivindicação 50, em que o cancro é cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal, cancro endométrico, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma

hepatocelular, cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas, melanoma, cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro pancreático, carcinoma da próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), ou carcinoma da tiróide.

52. O composto, ou um único estereoisómero ou suas misturas de estereoisómeros, da reivindicação 50, em que o cancro é cancro dos ovários, cancro da cervical, cancro da mama, cancro do cólon, cancro rectal ou glioblastoma.

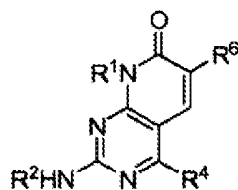
53. Um processo para a preparação de um composto da reivindicação 1, compreendendo:

(a) A reação de um intermédio da fórmula 7(a):



7(a)

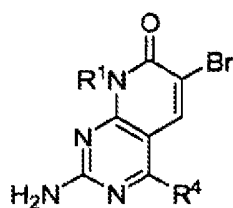
em que R⁶ é fenil ou heteroarilo, sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R⁹; com um intermédio da fórmula R²NH₂ para produzir um composto da reivindicação 1, de acordo com a Fórmula I(a):



I (a)

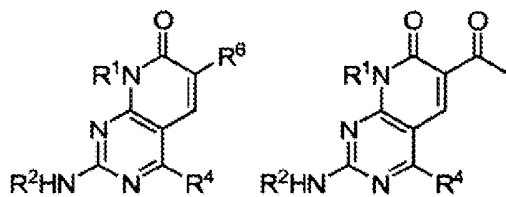
ou

(b) a reação de um intermédio da fórmula 18:



18

com tributilo -1- etilviniltin ou um intermédio da fórmula $R^6B(OH)_2$, em que R^6 é fenil ou heteroarilo, sendo cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos de R^9 para produzir respectivamente, um composto da Fórmula I(a) ou I(b) :

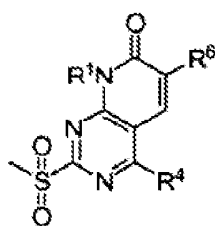


I (a)

(b) ;

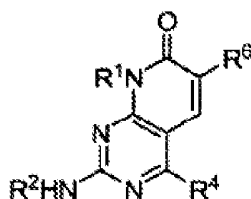
ou

(c) a reação de um intermédio da fórmula 25(a):



25(a)

com um intermédio de R^2NH_2 para produzir um composto da Fórmula I(a):



I (a);

e

(d) opcionalmente resolvendo ainda isómeros individuais; e

(e) opcionalmente modificando ainda um dos grupos de R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 .

54. Um composto que é:

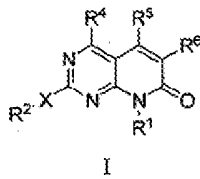
8- etila -2- (etilamina) -4- metilpirido [2,3-d]pirimidina -7(8H) -um; ou 2- amino -8- etila -4- metilpirido [2,3 -d] -7(8H) -um.

Lisboa, 26 de Setembro de 2013

Resumo

Inibidores de piridopirimidinona PI3K alfa

A invenção é direcionada para compostos da Fórmula I:



e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceites, assim como métodos de produção e utilização de compostos.