



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

(21) PI 0717564-7 A2



(22) Data de Depósito: 27/09/2007
(43) Data da Publicação: 22/10/2013
(RPI 2233)

(51) Int.Cl.:
C07D 487/04

(54) Título: PIRAZOLOPIRIMIDINAS COMO
INIBIDORES DE PI3K LIPÍDEO CINASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2006 EP 06 121476.3

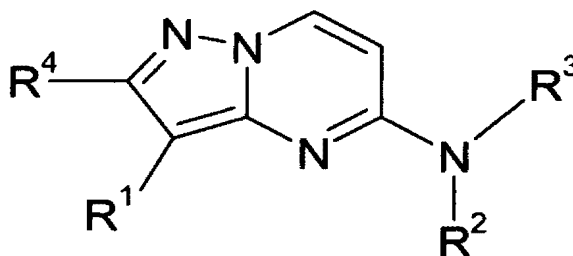
(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Frédéric Stauffer, Hans-Georg Capraro, Pascal
Furet, Patricia Imbach

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007008432 de
27/09/2007

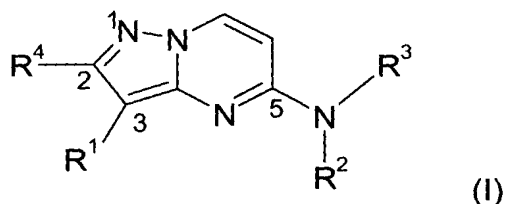
(87) Publicação Internacional: WO 2008/037477de
03/04/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PIRAZOLO-PIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE PI3K LIPÍDEO CINASE"**.

A presente invenção refere-se a novos - pelo menos pirazolo-
lo[1,5-a]pirimidinas 3,5-dissubstituídas, processos para a preparação destas,
5 estes compostos para uso no tratamento do corpo humano ou animal, o uso
destes sozinhos ou em combinação com um ou mais outros compostos far-
maceuticamente ativos para o tratamento (este termo incluindo tratamento
profilático e/ou terapêutico) de uma doença das vias aéreas inflamatórias ou
obstrutivas, tal como asma, distúrbios geralmente ocorrendo com relação a
10 um transplante, ou uma doença proliferativa, tal como uma doença de tu-
mor, que pode ser sólida ou líquida, especialmente uma ou mais das doen-
ças mencionadas que respondem a uma inibição de cinases da família de
proteína cinase relacionada à PI3-cinase, especialmente lipídeo cinases
e/ou PI3 cinase (PI3K) e/ou de mTOR e/ou DNA proteína cinase e/ou ATM
15 e/ou ATR e/ou atividade de hSMG-1; um método para o tratamento de uma
tal doença em animais, especialmente humano, e o uso de um tal composto
sozinho ou em combinação com um ou mais outros compostos farmaceuti-
camente ativos para a fabricação de uma preparação farmacêutica para o
tratamento das referidas doenças em animais, especialmente em ser huma-
20 no.

O pelo menos pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3,5-dissubstituídas é preferivelmente compostos da fórmula I,



em que

R¹ é alquila não-substituída ou substituída, arila não-substituída
25 ou substituída ou heterociclila não-substituída ou substituída,

R² é alquila não-substituída ou substituída, arila não-substituída
ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída, bi ou tricicloalquila
não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída

ou acila,

R^3 é hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila,

ou R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I formam um anel de heterociclila não-substituído ou substituído; e

5 R^4 é hidrogênio, metila, flúor, cloro, trifluorometila, metóxi ou ciano,

com a condição que um composto da fórmula I em que R^1 é 4-clorofenila, R^2 é piridina-3-ilmetil, R^3 é hidrogênio e R^4 é hidrogênio como tal não está incluído,

10 ou um tautômero destes ou um N-óxido destes, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

Os termos gerais utilizados aqui anteriormente e em seguida preferivelmente têm dentro do contexto desta descrição os seguintes significados, a menos que de outra maneira indicado, onde ainda utilizados
15 podem, independentemente um do outro, ser substituídos por definições mais específicas ou permanecem, desse modo definindo modalidades mais preferidas da invenção:

O prefixo "inferior" ou " C_1 - C_7 -" denota um radical tendo até e incluindo um máximo de 7, especialmente até e incluindo um máximo de 4
20 átomos de carbono, os radicais em questão sendo linear ou ramificado com única ou múltiplas ramificações.

Alquila inferior (ou C_1 - C_7 -alquila) é preferivelmente alquila com de e incluindo 1 até e incluindo 7, preferivelmente de e incluindo 1 a e incluindo 4, e é linear ou ramificado; preferivelmente, alquila inferior é butila, tal
25 como n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, propila, tal como n-propila ou isopropila, etila ou preferivelmente metila.

A numeração das posições de substituintes ao pirazolo[1,5-a]pirimidinas central determinado na presente descrição (por exemplo nos Exemplos) é fornecida na fórmula I acima pelos números pequenos 1, 2, 3 e
30 5.

Halogênio, halogeno (ou halo) especialmente é flúor, cloro, bromo, ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo.

Compostos da fórmula I podem ter formas isoméricas diferentes. Por exemplo, qualquer átomo de carbono assimétrico pode estar presente na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)-, preferivelmente na configuração (R)- ou (S)-. Substituintes em uma ligação dupla ou especialmente um anel pode estar presente na forma cis- (= Z-) ou trans (= E-). Os compostos podem desse modo estar presentes como misturas de isômeros ou preferivelmente como isômeros puros, preferivelmente como diastereômeros puros ou enantiômeros puros.

Em alquila não-substituída ou substituída, alquila tem preferivelmente até 20, mais preferivelmente até 12, átomos de carbono e especialmente é C₁-C₇-alquila; é linear ou ramificada uma ou mais vezes; e é não-substituída ou substituída (em qualquer, por exemplo, posição terminal) por uma ou mais porções selecionadas a partir de substituintes mencionados abaixo para arila, especialmente a partir de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxo-tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e piperazinila.

Em arila não-substituída ou substituída, arila preferivelmente tem 6 a 18 átomos de carbono e é uma porção carbocíclica insaturada mono-, di- ou policíclica (preferivelmente até tricíclica, mais preferivelmente até bicíclica) com ligações duplas conjugadas no anel, especialmente fenila, naftila, bifenilenila, indacenila, acenaftilenila, fluorenila, fenalenila, fenantrenila ou antracenila. Naftila e preferivelmente fenila são especialmente preferidas. Arila é não-substituída ou (no caso de arila substituída) substituída por um ou mais, por exemplo um a três, substituintes preferivelmente independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou *terc*-butila; C₂-C₇-alquenila; C₂-C₇-alquinila; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquila em que arila é preferivelmente fenila, naftila, bifenilenila, indacenila, acenaftilenila, fluorenila, fenalenila, fenantrenila ou antracenila e não-substituída ou substituída por C₁-C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como

metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; (pirrolidinila (especialmente pirrolidino), piperidinila (especialmente piperidino), piperazinila (especialmente piperazino), morfolino, tiomorfolino, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila ou tiazolil)-C₁-C₇-alquila em que pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila ou tiazolila são não-substituídas ou substituídas por C₁-C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila, por exemplo pirrolidino-C₁-C₇-alquila, piperidino-C₁-C₇-alquila, morfolino-C₁-C₇-alquila, tiomorfolino-C₁-C₇-alquila, N-C₁-C₇-alquil-piperazino-C₁-C₇-alquila, ou N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-substituído ou não-substituído pirrolidino-C₁-C₇-alquila; (pirrolidinila (especialmente pirrolidino), piperidinila (especialmente piperidino), piperazinila (especialmente piperazino), piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila ou tiazolil)-óxi-C₁-C₇-alquila em que pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila e tiazolila são não-substituídas ou substituídas por C₁-C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; (pirrolidina (especialmente pirrolidino), piperidina (especialmente piperidino), piperazina (especialmente piperazino), piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, oxazoli ou tiazol)-carbonil-C₁-C₇-alquila em que pirrolidina, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, piridazina, oxazol ou piridazina são não-substituídas ou substituídas por C₁-C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; hidróxi-C₁-C₇-alquila, tal como hidroximetila; C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila; C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila; feni-

-
 -
 -
 -
 5 lóxi ou naftilóxi-C₁-C₇-alquila; fenil-C₁-C₇-alcóxi- ou naftil-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-
 alquila; amino-C₁-C₇-alquila, tal como aminometila; N-mono- ou N,N-di-(C₁-
 C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila e/ou (mono- ou di-(C₁-C₇-alquil)-
 amino)-C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquila; C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquilamino-C₁-
 10 C₇-alquila; mono- ou di-[C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquila em que arila é preferivel-
 mente fenila, naftila, bifenilenila, indacenila, acenaftilenila, fluorenila, fenale-
 nila, fenantrenila ou antracenila e não-substituídas ou substituídas por C₁-
 C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino,
 por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou
 15 N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou
 por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; naftila- ou fenil-C₁-C₇-alquil]-
 amino-C₁-C₇-alquila; C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alquila; carbóxi-C₁-C₇-alqui-
 la; benzoíla- ou naftoilamino-C₁-C₇-alquila; C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-
 alquila; fenila- ou naftilsulfonilamino-C₁-C₇-alquila em que fenila ou naftila é
 20 não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente um a três,
 porções de C₁-C₇-alquila; fenila- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-
 alquila; halo, especialmente flúor (preferido), cloro (preferido) ou bromo; hi-
 dróxi; C₁-C₇-alcóxi; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alcóxi em que arila é preferivelmente
 fenila, naftila, bifenilenila, indacenila, acenaftilenila, fluorenila, fenalenila,
 25 fenantrenila ou antraxcenila e não-substituídas ou substituídas por C₁-C₇-
 alquila, tal como metila ou etila, por C₁-C₇-alcóxi, por pirrolidinila, especial-
 mente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por
 N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como
 metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; tal como fenil-
 30 C₁-C₇-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C₁-C₇-alcóxi
 e/ou halo; halo-C₁-C₇-alcóxi, tal como trifluorometóxi; hidróxi-C₁-C₇-alcóxi;
 C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi, tal como 2-(metóxi)-etóxi; amino-C₁-C₇-alcóxi, N-
 C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcóxi; N-não-substituído-, N-mono- ou N,N-di-
 (C₁-C₇-alquil)carbamoil-C₁-C₇-alcóxi; fenila- ou naftilóxi; fenila- ou naftil-C₁-
 30 C₇-alquilóxi; (pirrolidinila (especialmente pirrolidino), piperidinila (especial-
 mente piperidino), piperazinila (especialmente piperazino), piridinila, pirimidi-
 nila, pirazinila, piridazinila, oxazolil ou tiazolil)-C₁-C₇-alcóxi em que pirrolidini-

la, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila e tiazolila são não-substituídas ou substituídas por C₁-C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; (pirrolidinila (especialmente pirrolidino), piperidinila (especialmente piperidino), piperazinila (especialmente piperazino), piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila ou tiazolil)-oxi-C₁-C₇-alcóxi em que pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila e tiazolila são não-substituídas ou substituídas por C₁-C₇-alquila, tal como metila ou etila, por pirrolidinila, especialmente pirrolidino, por piperazinila, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- e/ou N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila; C₁-C₇-alcanoi-lóxi; benzoila ou naftoilóxi; C₁-C₇-alquiltio; halo-C₁-C₇-alquiltio, tal como trifluorometiltio; C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquiltio; fenila- ou naftiltio; fenila- ou naftil-C₁-C₇-alquiltio; C₁-C₇-alcanoiltilio; benzoíla- ou naftailtilio; nitro; amino; mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino; mono- ou di-(naftila- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amino; C₁-C₇-alcanoilamino; não-substituído ou amino-, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenila- ou naftil-C₁-C₇-alquil)amino-substituído benzoíla- ou naftoilamino; C₁-C₇-alcoxycarbonilamino; (fenil ou naftil)-C₁-C₇-alcoxycarbonilamino; C₁-C₇-alquilsulfonilamino; fenila- ou naftil-sulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente um a três, porções de C₁-C₇-alquila; fenila- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino; C₁-C₇-alcanoíla; C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcanoíla; carboxila (-COOH); C₁-C₇-alcóxi-carbonila; fenóxi- ou naftoxicarbonila; fenila- ou naftil-C₁-C₇-alcoxycarbonila; C₁-C₁₀- especialmente C₁-C₄-alquilen-dióxi, tal como metilendióxi ou 1,2-etilendióxi; carbamoíla; N-mono- ou N,N-di-[C₁-C₇-alquila, naftil-C₁-C₇-alquila, fenil-C₁-C₇-alquila, N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquila, pirrolidinil(especialmente pirrolidino)-C₁-C₇-alquila, piperidinila (especialmente piperidino)-C₁-C₇-alquila, piperazinila- ou N-(C₁-C₇-alquil)piperazinil(especialmente piperazino ou 4-C₁-C₇-alquilpipe-

razino)-C₁-C₇-alquila, mono-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, (N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino); fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila cada um dos quais é não-substituído ou substituído por C₁-C₇-alcóxi, por halo, especialmente flúor, por pirrolidino, por piperidino, por piperazino, por hidroxil-C₁-C₇-alquilamino, por hidroxil-C₁-C₇-alquila, por amino ou por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)amino; pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, pirimidinila, pirazinila e/ou piridazinil]-amino-carbonila, tal como N- mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila; N-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquilcarbamoila; pirrolidin-1-carbonila; amino-N-pirrolidin-1-carbonila; N-mono- ou N,N-di(C₁-C₇-alquil) amino-pirrolidin-1-carbonila; piperidin-1-carbonilmorfolin-4-carbonila; tiomorfolin-4-carbonila; S-oxo-tiomorfolin-4-carbonila; S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonila; piperazin-1-carbonila; N-C₁-C₇-alquil-piperazin-1-carbonila; N-C₁-C₇-alcoxicarbonil-piperazin-1-carbonila; N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-substituído ou não-substituído pirrolidinil-C₁-C₇-alquila; ciano; C₁-C₇-alquenileno ou -alquinileno; C₁-C₇-alquilsulfonila; fenila- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C₁-C₇-alquila; fenila- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonila; sulfamoila; N-mono ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, fenil-, naftil-, fenil-C₁-C₇-alquil-, pirrolidinil(especialmente pirrolidino)-C₁-C₇-alquila, piperidinil(especialmente piperidino)-C₁-C₇-alquila, piperazinil(especialmente piperazino)-C₁-C₇-alquila, N-C₁-C₇-alquilpiperazinil(especialmente 4-C₁-C₇-alquilpiperazino)-C₁-C₇-alquila, naftil-C₁-C₇-alquila, fenila que é não-substituída ou substituída por C₁-C₇-alcóxi, por halo, especialmente flúor, por pirrolidino, por piperidino, por piperazino, por hidroxil-C₁-C₇-alquila ou por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-C₁-C₇-alquila; pirrolidinil (especialmente pirrolidino), piperidinila (especialmente piperidino), piperazinila (especialmente piperazino), piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila e/ou tiazolil)-aminossulfonila, pirazolila, pirazolidinila, pirrolila, piridila que é não-substituída ou substituída por C₁-C₇-alcóxi, tal como metóxi, e/ou por halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxo-tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila, piperazinila, N-C₁-C₇-alquil-piperazinila, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil)-piperazinila, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil)-piperazinila, 4-(C₁-C₇-

alcoxicarbonil)-piperazinila, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazinila, 4-(nafil-C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazinila, oxazolila e tiazolila.

Especialmente preferivelmente arila é fenila ou naftila cada um dos quais é não-substituída ou substituída como justamente descrito, mais
 5 preferivelmente por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, tais como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-
 10 amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, difluorofenil-aminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila ou mono-
 15 ou di-[C₁-C₇-alcóxi, pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo, tiazol-5-ila), e hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono - ou fenil-amino-carbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino]- (especialmente no caso de arila não-substituída ou substituída R² onde os substituintes de arila estão preferivelmente na posição meta ou para relativo ao grupo aminocar-
 20 bonila de ligação) ou (preferivelmente no caso de R¹) de um ou mais, preferivelmente 1 a 3, por exemplo um ou dois, substituintes independentemente selecionados a partir de C₁-C₁-alcóxi, e também a partir de C₁-C₇-alquila (por exemplo, metila ou etila), fenóxi, pirazolila (especialmente pirazol-1-ila), triazolila (especialmente 1,2,4-triazol-1-ila), piperidino, piperazino, N-C₁-C₇-
 25 alquil-piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxotiomorfolino e S,S-dioxotiomorfolino.

Outros substituintes possivelmente preferidos em arila R² têm um ou mais, por exemplo até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquila,
 30 hidróxi, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi, 4-C₁-C₇-alquil-piperarzin-1-carbonil-C₁-C₇-alcóxi, 4-pirrolidino-piperidin-1-carbonil-C₁-C₇-alcóxi, 4-pirrolidino-piperidin-1-il-C₁-C₇-alcóxi, 4-C₁-C₇-alquil-piperazino-C₁-C₇-alcóxi, piridina (por exemplo,-

2)-ilóxi-C₁-C₇-alcóxi, pirimidina (por exemplo, -4)-ilóxi-C₁-C₇-alcóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, fenil-C₁-C₇-alquila e/ou naftil-C₁-C₇-alquil)-amino, carbóxi, C₁-C₇-alcoxicarbonila, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonila, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonila, fenoxicarbonila, naftoxicarbonila, C₁-C₄-alquilendióxi, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)-carbamoíla, piperidin-1-carbonila, piperazin-1-carbonila, 4-C₁-C₇-alquil-piperazin-1-carbonila, morfolin-4-carbonila, tiomorfolin-4-carbonila, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonila, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonila, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonila, sulfamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)-sulfamoíla, pirazolila, especialmente pirazolo, pirazolidinila, especialmente pirazolidino, pirrolila, especialmente pirrolin-1-ila, (não-substituído ou C₁-C₇-alcóxi- e/ou halo-C₁-C₇-alcóxi-substituído piridina (por exemplo, -3))-ila, pirrolidinila, especialmente pirrolidino, piperidinila, especialmente piperidino, piperazinila, especialmente piperazino, 4-C₁-C₇-alquil-piperazinila, especialmente 4-C₁-C₇-alquil-piperazino, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil)-piperazinila, especialmente 4-(fenil-C₁-C₇-alquil)-piperazino, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil)-piperazinila, especialmente 4-(naftil-C₁-C₇-alquil)-piperazino, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazinila, especialmente 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazino, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazinila, especialmente 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazin, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazinila, especialmente 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil)-piperazino, morfolinila, especialmente morfolino, tiomorfolinila, especialmente tiomorfolino, S-oxotiomorfolinila, especialmente S-oxotiomorfolino, e S,S-dioxotiomorfolinila, especialmente S,S-dioxotiomorfolino.

Geralmente, no caso de substituintes de R² em arila substituída, heterociclila substituída e cicloalquila substituída podem estar na orto- ou preferivelmente na posição meta- ou para- no caso de ciclos de seis membros, geralmente em posição 2 ou preferivelmente 3 ou 4 relativo à ligação do átomo ao resto da molécula.

Em heterociclila não-substituída ou substituída, heterociclila é preferivelmente uma radical heterocíclico que é insaturado (= levando o

maior número possível de ligações duplas conjugadas no(s) anel(éis), em seguida heterociclila sendo heteroarilas), saturada ou parcialmente saturada e é preferivelmente um monocíclico ou em um aspecto mais amplo do anel bicíclico ou tricíclico da invenção; e tem 3 a 24, mais preferivelmente 4 a 16, mais preferivelmente 4 a 10 e preferivelmente 6 átomos de anel; em que um ou mais, preferivelmente um a quatro, especialmente um ou dois átomos de anel de carbono são substituídos por um heteroátomo selecionado a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel de ligação preferivelmente tendo 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anel; o qual o radical heterocíclico (heterociclila) é não-substituído ou substituído por um ou mais, especialmente 1 a 3, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo nos substituintes definidos acima para arila substituída; e onde heterociclila é especialmente um radical de heterociclila selecionado a partir do grupo consistindo em oxiranila, aziranila, aziridinila, 1,2-oxatolanila, tienila (= tiofenila), furanila, tetra-hidrofurila, piranila, tiopiranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolidinila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piperidinila, piperazinila, piridazinila, morfolinila, tiomorfolinila, (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolinila, indolizinila, azepanila, diazepanila, especialmente 1,4-diazepanila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, deca-hidroquinolila, octa-hidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila, benzo[1,3]dioxol-5-ila e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, cada um destes radicais sendo não-substituídos ou substituídos por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes selecionados daqueles mencionados acima para arila substituída, especialmente a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-

alquila, tal como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, (fenila ou naf-
 5 til)-C₁-C₇-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil) aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono - ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor), pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hi-
 10 droxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino] (especialmente no caso de heteociclila não-substituída ou substituída R² onde os substituintes de heterociclila estão preferivelmente na posição meta ou para relativo ao grupo aminocarbonila de ligação).

15 Onde R² e R³ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I formam um anel de heterociclila saturado não-substituído ou substituído, este é um monocíclico saturado ou em um aspecto mais amplo da invenção anel bicíclico ou tricíclico; e tem 3 a 24, mais preferivelmente 4 a 16, muito mais preferivelmente 4 a 10 e ainda mais preferivelmente 6
 20 átomos de anel; em que um ou mais, preferivelmente um a quatro, especialmente um ou dois átomos de anel de carbono são substituídos por um heteroátomo selecionado a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, com a condição que pelo menos um nitrogênio (que é o nitrogênio de ligação) esteja presente, o anel de ligação preferivelmente tendo 4 a 12,
 25 especialmente 5 a 7 átomos de anel; cujo radical heterocíclico (heterociclila) é não-substituído ou substituído por um ou mais, especialmente 1 a 3, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo nos substituintes definidos acima para arila substituída (especialmente aqueles determinados como preferidos para R²); preferivelmente um radical de hete-
 30 rociclila selecionado a partir do grupo consistindo em pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino e (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolino.

Em cicloalquila não-substituída ou substituída, cicloalquila é preferivelmente um grupo hidrocarboneto mono ou bicíclico saturado com 3 a 16, mais preferivelmente 3 a 9 átomos de carbono de anel, especialmente C₃-C₈-cicloalquila, por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila, e é substituído por um ou mais, preferivelmente um a três, substituintes independentemente selecionados a partir daqueles descritos para arila substituída, por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes selecionados daqueles mencionados acima para arila substituída, especialmente a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, tais como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila ou mono- ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor), pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo, tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino]. Onde átomos de carbono assimétricos estão presentes em cicloalquila substituída, eles podem estar presentes como mistura da forma R - e S- ou especialmente na forma R- ou S- pura.

Bi- ou tricloalquila não-substituída ou substituída é preferivelmente uma porção de bi- ou tricloalquila com 5 a 18 átomos de carbono, especialmente 5 a 12 átomos de carbono, que são não-substituídos ou substituídos por um ou mais, especialmente até três, substituintes selecionados daqueles mencionados acima para alquila substituída; preferivelmente adamantila.

Acila é preferivelmente aril-carbonila não-substituída ou substituída (= aril-CO-; = aroila) ou -sulfonila (= aril-S(O)₂-), heterociclicarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, cicloalquilcarbonila ou -sulfonila

não-substituída ou substituída, formila ou alquilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída; em que arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída e alquila não-substituída ou substituída são preferivelmente como descrito acima. Preferido é C₁-C₇-alcanoíla, tal como acetila, benzoíla ou naftoíla não-substituída ou mono-, di- ou tri-(halo e/ou C₁-C₇-alquila)-substituída, C₃-C₈-cicloalquilcarbonila (cicloalquil-C=O-), pirrolidincarbonila, especialmente pirrolidinocarbonila, C₁-C₇-alquilsulfonila, tal como metilsulfonila (= metanossulfonila), (fenil- ou naftila)-C₁-C₇-alquilsulfonila, tal como fenilmetansulfonila, onde cada um dos anéis em benzoíla, naftoíla, C₃-C₈-cicloalquilcarbonila, pirrolidinilcarbonila, alquilsulfonila, fenilsulfonila e naftilsulfonila é não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente até três, porções independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, tal como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila ou mono- ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor), pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino].

Um composto da fórmula I em que R¹ é 4-clorofenila, R² é piridina-3-ilmetila, R³ é hidrogênio e R⁴ é hidrogênio tal como (publicado em J. Med. Chem. 48, 7604-7614 (2005) como substância praticamente ineficaz inibindo PIM-1 cinase, uma cinase diferente daquelas descritas aqui) não é parte da invenção, entretanto, o uso deste - sozinho ou em combinação com um ou mais outros compostos farmacologicamente ativos - para o tratamento (este termo incluindo tratamento profilático e/ou terapêutico) de uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva, tal como asma, distúrbios geral-

mente ocorrendo com relação ao transplante, ou uma doença proliferativa, tal como uma doença de tumor, que pode ser sólido ou líquido especialmente uma ou mais das doenças mencionadas que respondem a uma inibição de cinases da família de proteína cinase relacionada à PI3-cinase, especialmente lipídeo cinases e/ou PI3 cinase (PI3K) e/ou de mTOR e/ou DNA proteína cinase e/ou ATM e/ou ATR e/ou atividade de hSMG-1; um método para o tratamento de uma tal doença em animais, especialmente um ser humano, e o uso de um tal composto - sozinho ou em combinação com um ou mais outros compostos farmacologicamente ativos - para a fabricação de uma preparação farmacêutica para o tratamento das referidas doenças em animais, especialmente um ser humano, também forma parte da invenção, respectivamente. Além disso, em outra modalidade preferida da invenção um composto da fórmula I em que R¹ é 3,4-dimetoxifenila, R² é 4-(4-aminobenzil-amino)-fenila, R³ é hidrogênio e R⁴ é hidrogênio pode ser excluído de qualquer um ou mais grupos de compostos da fórmula I mencionados aqui, preferivelmente da mesma forma seu uso de acordo com a invenção.

Um derivado de N-óxido ou sal farmacologicamente aceitável de cada um dos compostos da fórmula I está da mesma forma dentro do escopo desta invenção. Por exemplo, um átomo de anel de nitrogênio do núcleo de quinazol ou um substituinte heterocíclico contendo nitrogênio (por exemplo heteroarila) pode formar um N-óxido na presença de um agente de oxidação adequado, por exemplo, um peróxido, tal como ácido m-cloropercbenzóico ou peróxido de hidrogênio.

Onde ainda um composto ou compostos da fórmula I são mencionados, isto é também da mesma forma pretendido incluir N-óxidos de tais compostos, bem como tautômeros de tais compostos ou N-óxidos, da mesma forma onde não declarado explicitamente. Tautomerismo pode, por exemplo, estar presente do tipo ceto (ou oxo)/enol, do tipo imina/amina (por exemplo, imina/enamina), do tipo lactim/lactame ou similar.

O termo "um N-óxido deste, um tautômero deste e/ou um sal farmacologicamente aceitável deste" especialmente significa que um com-

posto da fórmula I pode estar presente como tal ou em mistura com seu N-óxido, como tautômero ou em por exemplo reação de equivalência causada) mistura com seu tautômero, ou como um sal do composto da fórmula I e/ou quaisquer destas modalidades.

5 Compostos da fórmula I podem da mesma forma ser modificados anexando-se funcionalidades apropriadas para realçar propriedades biológicas seletivas. Modificações deste tipo são conhecidas na técnica e incluem aquelas que aumentam penetração em um determinado sistema biológico (por exemplo sangue, sistema linfático, sistema nervoso central, 10 testículo), aumentando biodisponibilidade, aumentando solubilidade para permitir administração parenteral (por exemplo, injeção, infusão), alterar metabolismo e/ou alterar a taxa de secreção. Exemplos deste tipo de modificações incluem porém não são limitados a esterificação, por exemplo com polietileno glicóis, derivatização com pivaloilóxi ou substituintes de ácido graxo, 15 conversão para carbamatos, hidroxilação de anéis aromáticos e substituição de heteroátomo em anéis aromáticos. Onde ainda compostos da fórmula I, são N-óxidos e/ou tautômeros destes são mencionados, isto compreende tais fórmulas modificadas, enquanto preferivelmente as moléculas da fórmula I, seus N-óxidos e/ou seus tautômeros são pretendidas.

20 Devido à relação íntima entre os novos compostos da fórmula I na forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser utilizados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos ou um composto da fórmula I aqui anteriormente e em seguida será entendido 25 como referindo-se da mesma forma a um ou mais sais, quando apropriado e conveniente, bem como para um ou mais solvatos, por exemplo hidratos.

Sais são formados, por exemplo, como sais de adição de ácido, preferivelmente com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos da fórmula I com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogênio, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílicos, fos-

fônicos, sulfônicos ou sulfâmicos, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malônico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tais como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido ciclo-hexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano- ou etano-sulfônico, ácido 2-hidroxietanosulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido 2- ou 3-metilbenzenossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclo-hexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etila- ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos protônicos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

Para propósitos de isolamento ou purificação é da mesma forma possível utilizar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, apenas sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (onde aplicável na forma de preparações farmacêuticas), e estes são portanto preferidos.

Preferido é um composto da fórmula I, em que R^1 é selecionado a partir de C_1 - C_7 -alquila, fenila, naftila, oxiranila, azirínila, aziridinila, 1,2-oxatíolanila, tienila (= tiofenila), furanila, tetra-hidrofurila, píranila, tiopíranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pírrólila, pírrólila, pírrólinila, pírrolidínila, imidazolila, imidazolidínila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidínila, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, píridila, pirazinila, pirimidínila, piperidínila, piperazinila, pirazinila, morfólinila, tiomorfólinila, (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfólinila, indolizínila, azepanila, diazepanila, especialmente 1,4-diazepanila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purínila, 4H-quinolizínila, isoquinolila, quinolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, deca-hidroquinolila, octa-hidroisoquinolila, benzofuranila,

dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila, benzo[1,3]dioxol-5-ila e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila; onde cada um destes radicais é não-substituído ou substituído por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes independentemente selecionados daqueles mencionados acima para arila substituída, especialmente a partir do grupo consistindo em C₁-C₁-alcóxi, ou também a partir de C₁-C₇-alquila (por exemplo metila ou etila), fenóxi, pirazolila (especialmente pirazol-1-ila), triazolila (especialmente 1,2,4-triazol-1-ila), piperidino, piperazino, N-C₁-C₇-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxotiomorfolino e S,S-dioxotiomorfolino;

R² é selecionado a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, fenila, naftila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, adamantila; heterociclila selecionada a partir de oxiranila, azirini-la, aziridinila, 1,2-oxatioanila, tienila (= tiofenila), furanila, tetra-hidrofurila, piranila, tiopiranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolidinila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila, tiomorfolinila, (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolinila, indolizinila, azepanila, diazepanila, especialmente 1,4-diazepanila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, deca-hidroquinolila, octa-hidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila, benzo[1,3]dioxol-5-ila e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila; benzoíla, naftoíla, fenilsulfonila, naftilsulfonila, heterocililcarbonila ou heterocililsulfonila com heterociclila como há pouco definido; formila ou C₂-C₇-alcanoíla; onde cada

uma destas porções é não-substituída ou substituída por um ou mais, preferivelmente até três, porções independentemente selecionadas a partir daquelas mencionadas acima para arila substituída, especialmente selecionada a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, tal como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila (por exemplo metila ou etila), halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono-(preferido) ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor, mais especialmente diflúor), pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo, tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino], e no caso de C₁-C₇-alquila substituída além disso a partir de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxo-tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e piperazinila;

R³ é hidrogênio ou metila,

ou R² e R³ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I forma um anel de heterociclila saturado selecionado a partir do grupo consistindo em pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino e (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolino cada um dos quais são não-substituídos ou substituídos por um ou mais, especialmente até três, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, tal como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenila-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarboni-

la, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono-(preferido) ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor), pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-
5 (C₁-C₇-alquil)-amino], e

R⁴ é hidrogênio, metila, flúor ou trifluorometila

com a condição que um composto da fórmula I em que R¹ é 4-clorofenila, R² seja piridina-3-ilmetila, R³ é hidrogênio e R⁴ é hidrogênio como tal não é incluído,

10 ou um tautômero destes ou um N-óxido destes, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

Mais preferivelmente, a invenção refere-se a um composto da fórmula I, em que

R¹ é selecionado a partir de fenila e naftila, onde cada um destes radicais é não-substituído ou substituído por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₁-alcóxi, ou também a partir de C₁-C₇-alquila (por exemplo metila ou etila), fenóxi, pirazolila (especialmente pirazol-1-ila), triazolila (especialmente 1,2,4-triazol-1-ila), piperidino, piperazino, N-C₁-C₇-alquilpi-
15 perazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxotiomorfolino e S,S-dioxotiomorfolino;

R² é uma porção não-substituída ou substituída selecionada a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, fenila, naftila, ciclopropila, clobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, adamantila; isoindolila, indolila, isoquinolila e quinolila onde cada uma destas porções é
25 não-substituída ou substituída por um ou mais, preferivelmente até três, porções independentemente selecionadas a partir do grupo que consiste em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, tal como hidroxilmetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-
30 C₁-C₇-alquila)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)amino carbonila, piridina-2-, -3- ou -4-

ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono-(preferido) ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor) (onde difluoro é preferido), pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hidroxil-
 5 C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino]-, e no caso de C₁-C₇-alquila substituída além disso a partir de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxo-tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e piperazinila;

R³ é hidrogênio ou metila;

10 ou R² e R³ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I formam um pirrolidino não-substituído ou substituído, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino e (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolino cada um dos quais são não-substituídos ou substituídos por um ou mais, especialmente até três, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila,
 15 tal como hidroximetila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como metoximetila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminonobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-
 20 alcoxycarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono-(preferido) ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo (especialmente flúor) (onde difluoro é preferido), pirrolidino, piperidino, piperazino,
 25 tiazolila, hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenilaminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino], e

R⁴ é hidrogênio ou metila;

ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

30 Mais preferivelmente, a invenção refere-se a um composto da fórmula I em que

R¹ é di-C₁-C₇-alcóxi-fenila ou também selecionado a partir do

grupo consistindo em 3-ou 4-(C₁-C₇-alcóxi)-4- ou 3-(C₁-C₇-alquil)-fenila, 3-ou 4-(C₁-C₇-alcóxi)-4- ou 3-(fenóxi)-fenila, fenoxifenila, pirazol-1-il-fenila, 1,2,4-triazol-1-il-fenila e piperazinofenila;

em que os substituintes de fenila estão preferivelmente na posição meta- e/ou para-;

R² é morfolino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcoxifenila, C₁-C₇-alcóxi-halo-fenila, benzoilamino-fenila, aminobenzoilamino-fenila, [N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-aminocarbonil]-fenila, fenilaminocarbonil-fenila, di-halo (especialmente diflúor)-fenilaminocarbonil-fenila, piridilaminocarbonil-fenila, C₁-C₇-alcoxifenilaminocarbonil-fenila, pirrolidinofenilaminocarbonil-fenila, piperidinofenilaminocarbonil-fenila, piperazinofenilaminocarbonil-fenila, [N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)aminofenil-aminocarbonil]-fenila, N-(hidroxil-C₁-C₇-alquilaminofenil)-aminocarbonil-fenila, C₁-C₇-alquilciclo-hexila, hidroxil-C₁-C₇-alquil-ciclo-hexila, (C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquil)-ciclo-hexila, (por exemplo 2-, 3- ou 4-)hidroxil-ciclo-hexila, C₁-C₇-alcoxilociclohexila, amino-ciclo-hexila, (C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquil)-ciclo-hexila, benziloxicarbonilamino-ciclo-hexila, adamantanila ou quinolila;

R³ é hidrogênio ou metila;

ou R² e R³ juntamente com o nitrogênio de ligação formam pirrolidino, piperidino ou piperazino cada um dos quais é não-substituído ou substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)amino, e R⁴ é hidrogênio ou metila,

ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

Preferido é da mesma forma uma modalidade da invenção que refere-se a um composto da fórmula I, em que

R¹ é di-C₁-C₇-alcóxi-fenila;

R² é morfolino-C₁-C₇-alquila, por exemplo 3-(morfolino)propila, (por exemplo, 4-) C₁-C₇-alcoxifenila, C₁-C₇-alcóxi-halo-fenila, por exemplo 4-cloro-3-metoxifenila, (por exemplo, 4-)benzoilamino-fenila, (por exemplo 4-) [N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-aminocarbonil]-fenila, (por exemplo, 4-) [(por exemplo 2,4-)difluorofenil-aminocarbonil]-fenila, (por exemplo, 2-, 3- ou

4-) C₁-C₇-alquilociclo-hexila, (por exemplo 2-, 3- ou 4-)hidroxil-C₁-C₇-alquil-ciclo-hexila, (por exemplo, 2-, 3- ou 4-)hidroxil-ciclo-hexila, (por exemplo 2-, 3- ou 4-)amino-ciclo-hexila, (por exemplo, 2-, 3- ou 4-)benziloxicarbonilamino-ciclo-hexila, adamantan-1-ila ou quinolila;

5 R³ é hidrogênio ou metila;
ou R² e R³ juntamente com o nitrogênio de ligação formam piperidino que é não-substituído ou substituído (por exemplo na posição 4) por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)amino, e

 R⁴ é hidrogênio,
10 ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

Muito preferido são da mesma forma modalidades da invenção representadas nas reivindicações que estão portanto incorporadas aqui por referência.

15 A invenção especialmente refere-se a um composto da fórmula I como mencionado abaixo nos exemplos pelos seus nomes, preferivelmente os isômeros mostrados como fórmulas, respectivamente, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou seu USO de acordo com a invenção.

 Bastante inesperadamente, foi constatado agora que os compostos da fórmula I têm propriedades farmacológicas vantajosas e inibem a atividade das lipídeo cinases, tal como a PI3-cinase e/ou membros da família de proteína cinase relacionada à PI3-cinase (da mesma forma chamada PIKK e inclui DNA-PK, ATM, ATR, hSMG-1 e mTOR), tal como a DNA proteína-cinase, e podem ser utilizados para tratar doença ou distúrbios que dependem da atividade das referidas cinases.
20 25

 A série de reação de fosfatidilinositol-3'-OH (PI3K) é uma das séries de reações de sinalização central que mostra seu efeito sobre numerosas funções celulares incluindo progresso do ciclo celular, proliferação, motilidade, metabolismo e sobrevivência. Uma ativação de tirosina cinases receptoras faz a PI3K fosforilar fosfatidilinositol-(4,5)-difosfato, resultando em fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato ligado por membrana. O último promove a transferência de uma variedade de proteína cinases do citoplasma à
30

membrana plasmática ligando-se fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato ao domínio de homologia de *pleckstrin* (PH) da cinase. As cinases que são chaves a jusantes fundamentais de PI3K incluem cinase dependente de fosfoinosítido 1 (PDK1) e AKT (da mesma forma conhecido como Proteína Cinase B).

5 Fosforilação de tais cinases permite a ativação ou desativação de numerosas outras séries de reações, envolvendo mediadores tais como GSK3, mTOR, PRAS40, FKHD, NF- κ B, BAD, Caspase-9, e similares. Um importante mecanismo de realimentação negativo para a série de reação de PI3K é PTEN, uma fosfatase que catalisa a desfosforilação de fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato para fosforilar fosfatidilinositol-(4,5)-difosfato. Em mais do que 60% de todos os tumores sólidos, PTEN é mutado em uma forma inativa, permitindo uma ativação constitutiva da série de reação de PI3K. Como a maioria dos cânceres são tumores sólidos, uma tal observação fornece evidência que um alvejamento da própria PI3k ou cinase a jusante individual na série de reação de PI3K fornece um método promissor para mitigar ou até mesmo abolir a desregulação em muitos cânceres e desse modo restabelecer o comportamento e função celular normal. Isto, entretanto, não exclui que outros mecanismos podem ser responsáveis pelos efeitos benéficos de agentes modificadores de atividade de PI3K tal como aqueles na presente invenção.

Tendo consideração ao seu efeito inibidor sobre as enzimas fosfatidilinositol 3-cinase, compostos de fórmula (I) em forma de sal farmacologicamente aceitável ou livre, são úteis no tratamento de condições que são mediadas pela ativação (incluindo atividade normal ou especialmente superatividade) de um ou mais dos membros da família de PI3 cinase, especialmente enzima PI3 cinase, tais como condições proliferativas, inflamatórias ou alérgicas, distúrbios e/ou doenças das vias aéreas obstrutivas geralmente ocorrendo com relação ao transplante.

"Tratamento" de acordo com a invenção pode ser terapêutico, por exemplo, sintomático e/ou profilático. Preferido é o tratamento de animais homeotérmicos, especialmente os seres humanos.

Preferido é um composto de fórmula I para uso ou o uso deste

no tratamento de uma doença proliferativa selecionada de um tumor benigno ou maligno, carcinoma cerebral, rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, tumores gástricos, ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina ou tireóide, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiplo ou câncer de gastrointestinal, especialmente carcinoma de cólon ou adenoma colorretal ou um tumor de pescoço e cabeça, uma hiperproliferação epidérmica, psoríase, hiperplasia prostática, uma neoplasia, uma neoplasia de caráter epitelial, linfomas, um carcinoma mamário ou uma leucemia. Outras doenças incluem síndrome de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos e síndrome de Bannayan-Zonana, ou doenças nas quais a série de reação de PI3K/PKB é aberrantemente ativada.

Compostos de acordo com a invenção são da mesma forma de uso no tratamento de doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas (área respiratória), resultando, por exemplo, na redução do dano ao tecido, inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade bronquial, remodelagem ou progresso da doença. Doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo tanto a asma intrínseca (não-alérgica) quanto a asma extrínseca (alérgica), por exemplo, asma suave, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida depois de infecção bacteriana. Tratamento de asma é da mesma forma entendido como abrangente do tratamento de indivíduos, por exemplo, menores que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de respiração difícil e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças ofegantes", uma categoria de paciente estabelecida de grande preocupação médica e agora frequentemente identificadas como asmáticos de fase precoce ou incipientes. (Para conveniência, esta condição asmática particular é chamada como "síndrome da criança ofegante".)

Eficácia profilática no tratamento de asma pode ser comprovada por frequência reduzida ou gravidade de ataque sintomático, por exemplo, de ataque broncoconstritor ou asmático agudo, melhora na função pulmonar ou hiper-reatividade das vias aéreas melhorada. Pode também ser compro-

vado por exigência reduzida para outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou abortar ataque sintomático quando este ocorre, por exemplo, anti-inflamatório (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatador. Benefício profilático em asma pode ser em particular aparente em indivíduos propensos a "crise matinal". "Crise matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem significativa de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas em torno de 4 a 6 am, isto é, em um tempo normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Compostos da fórmula I podem ser de uso para outras condições e doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas em que presente invenção é aplicável e incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome de angústia respiratória do adulto/aguda (ARDS), doença pulmonar ou das vias aéreas, pulmonar obstrutiva crônica, (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispnéia associada com isto, enfisema, bem como exacerbação da hiper-reatividade das vias aéreas consequente de outra terapia de fármaco, em particular outra terapia de fármaco inalada.

A invenção da mesma forma refere-se ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, cruposa, crônica ou fínóide. Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem, pneumoconiose (uma doença inflamatória, geralmente profissional, doença pulmonar, frequentemente acompanhadas por obstrução de vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalações repetidas de pós) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Tendo consideração a sua atividade anti-inflamatória, em particular em relação à inibição da ativação de eosinófilo, compostos da invenção são da mesma forma de uso no tratamento de distúrbios relacionados à eosinofilia, por exemplo eosinofilia, em particular distúrbios relacionados à eosinofilia das vias aéreas (por exemplo, envolvendo infiltração eosinofílica mórbida dos tecidos pulmonares) incluindo hipereosinofilia visto que atinge

os pulmões e/ou vias aéreas bem como, por exemplo, distúrbios relacionados à eosinofilia das vias aéreas consequentes ou concomitantes à síndrome de Löffler, pneumonia eosinofílica, infestação parasitária (em particular, metazoário) (incluindo eosinofilia tropical), aspergilose broncopulmonar, poliarterite nodosa (incluindo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico e distúrbios relacionados à eosinofilia que afetam as vias aéreas ocasionados por reação ao fármaco.

Compostos da invenção são da mesma forma de uso no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia em áreas, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angite por hipersensibilidade, urticária, penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso, pêmfigo, epidermólise bolhosa adquirida, e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Compostos da invenção podem da mesma forma ser utilizados para o tratamento de outras doenças ou condições, tais como doenças ou condições que têm um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho tais como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, e conjuntivites primaveras, doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica, e doença inflamatória em que as reações autoimunes são implicadas ou tendo um componente autoimune ou etiologia, incluindo distúrbios hematológicos autoimunes (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia eritrocitária pura e trombocitopenia idiopática), lúpus eritematoso sistêmico, policondrite, esclerodoma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite ativa crônica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, espru idiopática, doença inflamatória do intestino autoimune (por exemplo, colite ulcerativa e a doença de Crohn), oftalmopatia endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite por hipersensibilidade crônica, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), ceratoconjuntivite seca e ceratoconjuntivite primaveras, fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática e glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrótica, por exemplo including síndrome nefrótica inidiopática ou nefropatia de alteração mínima).

Além disso, a invenção fornece o uso de um composto de acordo com as definições aqui, ou um sal farmacêuticamente aceitável, ou um hidrato ou solvato deste para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa, uma doença inflamatória, uma doença das vias respiratórias obstrutiva, ou um distúrbio geralmente ocorrendo junto com transplante.

A invenção especialmente refere-se ao uso de um composto da fórmula I (ou uma formulação farmacêutica que compreende um composto da fórmula I) no tratamento de uma ou mais doenças mencionadas acima e abaixo onde a(s) doença(s) responde ou responde (de um modo benéfico, por exemplo por remoção parcial ou completa de um ou mais de seus sintomas até a remissão ou cura completa) a uma inibição de uma ou mais cinases da família de proteína cina relacionada à PI3, mais especialmente PI3 kinase (PI3K), especialmente onde a cinase mostra (no contexto de outros mecanismos reguladores) atividade inadequadamente alta ou mais preferivelmente mais alta que o normal (por exemplo, constitutiva).

Onde o termo "uso" ou "utilizado" é mencionado, é pretendido que este inclua um composto de fórmula I (da mesma forma daquele excluído do composto de per si proteção acima e nas reivindicações) para uso no tratamento profilático e/ou terapêutico de uma doença de um animal homeotérmico, especialmente um ser humano, preferivelmente de uma ou mais doenças mencionadas acima ou abaixo, um método de uso ou um método de tratamento compreendendo administrar um composto de fórmula I a uma pessoa em necessidade de tal tratamento em uma quantidade eficaz para o tratamento profilático e/ou terapêutico de uma doença como mencionado acima e abaixo, a preparação ou um método ou preparação de uma formulação/preparação farmacêutica para uso no tratamento profilático e terapêutico de uma doença mencionada acima e abaixo, especialmente envolvendo a misturação de um composto da fórmula I (como ingrediente terapeuticamente ativo) com pelo menos um material de veículo farmacêuticamente aceitável, incluindo torná-lo pronto para uso em tal tratamento (por exemplo, adição de uma inserção de instrução (por exemplo, folheto de

embalagem ou similares), formulação, preparação apropriada, adaptação para usos específicos, customização e similares), e o uso de um composto de fórmula I para tal preparação, e/ou todos os outros usos profiláticos ou terapêuticos mencionados anteriormente ou abaixo. Todos estes aspectos são modalidades da presente invenção.

A eficácia dos compostos de fórmula I e sais destes como inibidores de PI3 cinase pode ser demonstrada como segue:

A reação de cinase é realizada em um volume final de 50 μ L por cavidade de uma placa de 96 cavidades, COSTAR de meia área. As concentrações finais de ATP e fosfatidil inositol no ensaio são 5 μ M e 6 μ g/mL respectivamente. A reação é iniciada pela adição de PI3 cinase p110 β .

Os componentes do ensaio são adicionados por cavidade como segue:

- 10 μ L de composto teste em 5% de DMSO por cavidade nas colunas 2-1.

- Atividade total é determinada por adição 10 μ L de 5% em vol/vol de DMSO nas primeiras 4 cavidades da coluna 1 e as últimas 4 cavidades da coluna 12.

- A base é determinada por adição de 10 μ M de composto controle às últimas 4 cavidades da coluna 1 e às primeiras 4 cavidades da coluna 12.

- 2 mL de 'Mistura de ensaio' são preparados por placa:

1,912 mL de tampão de ensaio de HEPES

8.33 μ L de 3 mM de matéria-prima de ATP produzindo uma concentração final de 5 μ M por cavidade

1 μ L de [33 P]ATP das datas da atividade produzindo 0,05 μ Ci por cavidade

30 μ L de 1 mg/mL de matéria-prima de PI produzindo uma concentração final de 6 μ g/mL por cavidade

5 μ L de 1 M de matéria-prima $MgCl_2$ tendo uma concentração final 1 mM por cavidade

- 20 μ L da mistura de ensaio são adicionados por cavidade.

• 2 mL 'Mistura de enzima' são preparados por placa ($x \mu\text{L}$ de PI3 cinase $p110\beta$ em 2 mL de tampão de cinase). A 'Mistura de enzima' é mantida em gelo durante a adição às placas de ensaio.

5 • 20 μL de 'Mistura de enzima' são adicionados/cavidade para começar a reação.

• A placa é em seguida incubada em temperatura ambiente durante 90 minutos.

10 • A reação é terminada pela adição de 50 μL de suspensão de conta WGA-SPA (contas de Ensaio de Proximidade de Cintilação revestidas por aglutinação de germe de trigo) por cavidade.

• A placa de ensaio é selada utilizando selo quente TopSeal-S) para microplacas de poliestireno, PerkinElmer LAS (Deutschland) GmbH, Rodgau, Germany) e incubada em temperatura ambiente durante pelo menos 60 minutos.

15 • A placa de ensaio é em seguida centrifugada em 1500 rpm durante 2 minutos utilizando centrífuga de bancada Jouan (Jouan Inc., Nantes, France).

• A placa de ensaio é contada utilizando uma Packard Top-Count, cada cavidade sendo contada durante 20 segundos.

20 * O volume de enzima é dependente da atividade enzimática da batelada em uso.

Alguns compostos mostram um certo nível de seletividade contra os parálogos diferentes PI3K alfa, beta, gama e delta.

25 A faixa de atividade nestes ensaios está preferivelmente entre 150 nM e cerca de 5 μM .

Descrição de ensaio bioquímico para DNA-PK:

30 O ensaio é conduzido utilizando o *kit* V7870 de Promega (SigmaTECT® DNA-Dependent Protein Kinase System, comprises DNA-PK, biotinylated peptide substrate and further ingredients, Promega, Madison, Wisconsin, USA), que quantifica atividade de proteína cinase dependente de DNA, tanto em preparações de enzima purificadas quanto em extratos nucleares de célula. DNA-PK é uma serina/treonina proteína cinase nuclear

que requer DNA de filamento duplo (dsDNA) para atividade. A ligação de dsDNA à enzima resulta na formação da enzima ativa e da mesma forma traz o substrato mais próximo à enzima, permitindo a reação de fosforilação proceder.

5 Tampão de reação DNA-PK X5 (250 mM de HEPES, 500 mM de KCl, 50 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 0,5 mM de EDTA, 5 mM de DTT, pH a 7,5 com KOH) é diluído 1/5 em água desionizada e BSA (matéria-prima = 10 mg/ml) é adicionado em uma concentração final de 0,1 mg/ml.

O tampão de ativação é preparado de 100 µg/ml de DNA de timo de bezerro em tampão de controle (10 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 1 mM de EDTA (pH 8,0)). Por tubo, a mistura de reação é composta de: 2,5 µl de tampões de ativação ou controle, 5 µl de X5 de tampão de reação, 2,5 µl de substrato de peptídeo biotinilado derivado de p53 (matéria-prima = 4mM), 0,2 µl de BSA (matéria-prima em 10 mg/ml) e 5 µl de $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATP (5 µl de 0,5 mM de ATP frio + 0,05 µl de Redivue $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATP = Amersham AA0068-250 µCi, 3000Ci/mmol, 10 µCi/µl (agora GE Gealthcare Biosciences AB, Uppsala, Sweden).

A enzima DNA-PK (Promega V5811, concentração=100 U/µL) é diluída 1/10 em tampão de reação X1 e mantida em gelo até uso iminente. 10,8 µl da enzima diluída são incubados com 1,2 µl de 100 µM de compostos (diluído 1/100 em água de 10 mM de matéria-prima em DMSO líquido) durante 10 minutos, em temperatura ambiente. Durante esse tempo, 15,2 µl da mistura de reação são adicionados em tubos de tampa de rosca, atrás do vidro Perspex. 9,8 µl da enzima são em seguida transferidos aos tubos con-

25 tendo a mistura de reação e depois de 5 incubação de minutos, a 30°C, a reação é interrompida adicionando 12,5 µl de tampão de terminação (7,5 M de cloridrato de guanidina).

Depois de misturar a cavidade, uma alíquota de 10 µl de cada tubo é manchada em uma membrana de captura de biotina SAM2® (Promega, Madison, Wisconsin, USA) que é deixada secar durante alguns minutos. A membrana é em seguida lavada extensivamente para remover as proteínas não biotiniladas e $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATP livre em excesso: uma vez durante 30

segundos em 200 ml de 2M de NaCl, 3 vezes durante 2 minutos cada qual em 200 ml de 2M de NaCl, 4 vezes durante 2 minutos cada qual em 2M de NaCl em H₃PO₄ a 1% e duas vezes durante 30 segundos cada qual em 100 ml de água desionizada. A membrana é subsequentemente deixada secar ao ar em temperatura ambiente durante 30 - 60 minutos.

Cada quadrado de membrana é separado utilizando fórceps e tesouras e colocado em um frascote de cintilação, depois que 8 ml do líquido de cintilação (Flo-Scint 6013547 de Perkin-Elmer) são adicionados. A quantidade de ³²P incorporado no substrato de peptídeo biotilado de DNA-PK é em seguida determinada por contagem de cintilação líquida. Neste sistema de teste, compostos da fórmula I podem ser mostrados terem valores de IC₅₀ na faixa de 1 nM a 50 µM, por exemplo de 1 nM a 10 µM.

A eficácia dos compostos da invenção no bloqueio da ativação da série de reação de PI3K/PKB pode ser demonstrada em usos celulares como segue:

Protocolo para a detecção de fosfo-PKB em células U87MG por Elisa

Células U87MG (glioblastoma humano, ATCC No. HTB-14) são tripisinizadas, contadas em uma contadora celular CASY (Schärffe systems, Göttingen, Germany), diluídas em meio de glicose alta de DMEM completo fresco para carregar, por cavidade, 150 µL de suspensão celular que contém 4x10⁴ células, e placas de teste incubadas durante 18 horas. Em paralelo, 50 µL de anticorpo de revestimento, na concentração desejada em PBS/O são carregados em cada cavidade das placas de ELISA, e as placas são mantidas durante 2 h em temperatura ambiente. Estes ensaios ELISA são realizados em placas de 96 cavidades de base plana pretas (Microtest®, Falcon Becton-Dickinson, Ref: 353941) seladas com Seladores de Placa (Costar-Corning, Ref: 3095). Meio em placas é descartado e substituído por meio de glicose alta de DMEM completo contendo 0,1% de DMSO ou 0,1% de inibidor em títulos (7) entre 10 mM e 0,156 mM em DMSO. Depois de 30 minutos de contato, o meio é rapidamente removido por aspiração, as placas são, em seguida, colocadas sobre gelo e as células imediatamente lisadas com 70 µL de tampão de Lise. Em paralelo, as placas de 96 cavidades

preparadas com o anticorpo de revestimento (1/250 diluído (em PBS/O) Anti-Akt1 C-20, cabra, Santa-Cruz-1618, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California, USA) são lavadas 3 vezes 1 min com PBS/O contendo 0,05% de Tween 20 e 0,1% de Top-Block® (derivado de gelatina que bloqueia sítios de ligação não-específicos em superfícies; Sigma-Aldrich, Fluka, Buchs, Switzerland, Ref.: 37766), e sítios de ligação de proteína restantes bloqueados para prevenir as interações não-específicas com 200 µL de PBS contendo 3% de Top Block®, durante 2 h em temperatura ambiente. O teor da cavidade é substituído com 50 µL de amostras de células tratadas, e as placas são incubadas durante 3 h a 4°C. Os ensaios ELISA são sempre feitos em paralelo com os seguintes controles, em 6 replicações: U87MG (controle não-tratado) ou apenas tampão de Lise (LB). Depois das lavagens de 3 x 15 minutos, todas as cavidades receberam 50 µL de anticorpo secundário (diluído em 1/250 (em 3% de bloco de topo) Anti-S473P-PKB, coelho, Cell Signaling-9271, Cell Signaling Technologies, Inc., Danvers, Massachusetts, USA)), e são incubadas durante 16 h a 4°C. Depois de três lavagens, as placas são incubadas com a terça parte e anticorpo conjugado (diluído em 1/1000 (em 3% do bloco de topo) anti-coelho (HRP) Jackson Immuno Research 111-035-144) durante 2 horas em temperatura ambiente. Finalmente, os complexos imune são lavados 2 vezes 15 segundos com PBS/O/ tween20/bloco de topo, 1 vez com 200µl de água e finalmente 200µl de água são deixados em cada cavidade teste antes uma incubação durante 45 no escuro. As placas são em seguida analisadas com (SuperSignal® ELISA pico de Chemiluminescent substrat, Pierce, Ref: 27070, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, Illinois, USA). 100 µL de substrato são adicionados, e as placas agitadas durante 1 min. A luminescência é lida imediatamente e-
rudita em um luminômetro To-Count NXT (Packard Bioscience). Utilizando este sistema teste, valores de IC₅₀ na faixa de 20 µM a 30 nM, mais preferivelmente de 10 µM a 30 nM, podem ser encontrados em compostos da fórmula I como compostos de teste.

Há da mesma forma experiências que podem demonstrar a atividade antitumor de compostos da fórmula (I) *in vivo*.

Por exemplo, camundongos nu/nu atímicos de Harlan (Indianapolis, Indiana, USA) fêmeas com tumores U87MG de glioblastomas humanos transplantados s.c. podem da mesma forma ser utilizados para determinar a atividade anti-tumor de inibidores de PI3 cinase. No dia 0, com os animais sob narcose de Forene® (1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluormetiléter, Abbot, Wiesbaden, Germany) narcose, um fragmento de tumor de aproximadamente 25 mg é colocado sob a pele no flanco esquerdo dos animais e o ferimento feito através de incisão pequeno é fechado por meio de cliques de sutura. Quando os tumores alcançam um volume de 100 mm³, os camundongos são divididos em grupos aleatórios de 6-8 animais e o tratamento começa. O tratamento é realizado durante um período de 2 - 3 semanas com administração peroral, intravenosa ou intra-peritoneal uma vez por dia (ou menos frequentemente) de um composto de fórmula (I) em um veículo adequado em doses definidas. Os tumores são medidos duas vezes por semana com um calibrador correção.

Como uma alternativa para linhagem celular U87MG, outras linhagens celulares podem da mesma forma ser utilizadas da mesma maneira, por exemplo,

- a linhagem celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; veja da mesma forma *In Vitro* 14, 911-15 [1978]);
- a linhagem celular de carcinoma de mama MDA-MB 231 (ATCC No. HTB-26; veja da mesma forma *In Vitro* 12, 331 [1976]);
- a linhagem celular de carcinoma de mama MDA-MB 453 (ATCC No. HTB-131);
- a linhagem celular de carcinoma de cólon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; veja da mesma forma *Cancer Res.* 38, 1345-55 [1978]);
- a linhagem celular de carcinoma de próstata DU145 DU 145 (ATCC No. HTB 81; veja da mesma forma *Cancer Res.* 37, 4049-58 [1978]).
- a linhagem celular de carcinoma de próstata PC-3 PC-3 (especialmente preferida; ATCC No. CRL 1435; veja da mesma forma *Cancer Res.* 40, 524-34 [1980]) e a linhagem celular de carcinoma de pró-

tata PC-3M;

- o adenocarcinoma pulmonar humano de A549 (ATCC No. CCL 185; veja da mesma forma Int. J. Cancer 17, 62-70 [1976]).

- a linhagem celular NCI-H596 (ATCC No. HTB 178; veja da mesma forma Science 246, 491-4 [1989]);

- a linhagem celular de câncer pancreático SUIT-2 (veja Tomio-ka e outro, Cancer Res. 61, 7518-24 [2001]).

Compostos da invenção exibem atividade inibidora de célula T. Mais particularmente, os compostos da invenção previnem a proliferação e/ou ativação de célula em T, por exemplo solução aquosa, por exemplo, como demonstrado de acordo com o seguinte método teste. O MLR de duas maneiras é realizado de acordo com os procedimentos padrões (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 e Meo T. e outro, Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). Brevemente, células de baço de camundongos CBA e BALB/c ($1,6 \times 10^5$ de células de cada cepa por cavidade em placas de microtítulo de cultura de tecido de base plana, $3,2 \times 10^5$ no total) são incubadas em meio de RPMI contendo 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina (Gibco BRL, Basel, Switzerland), 50 µM de 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Switzerland) e compostos serialmente diluídos. Sete etapas de diluição três vezes são realizadas em duplicata por composto teste são realizadas. Depois de quatro dias de incubação, 1 µCi de 3H-timidina é adicionado. As células são colhidas depois de um período de incubação de cinco horas adicionais, e 3H-timidina incorporada é determinada de acordo com procedimentos padrões. Valores antecedentes (baixo controle) do MLR são a proliferação apenas de células BALB/c. Controles baixos são subtraídos de todos os valores. Controles altos sem qualquer amostra são considerados como 100% de proliferação. O percentual de inibição pelas amostras é calculado, e as concentrações requeridas para 50% de inibição (valores de IC50) são determinadas. Neste ensaio, os compostos da invenção têm preferivelmente valores de IC50 na faixa de 1 nM a 5 µM, preferivelmente de 5 nM a 500 nM.

Um composto da fórmula (I) pode da mesma forma ser utilizado

em vantagem em combinação com outros compostos antiproliferativos. Tais compostos antiproliferativos incluem, porém não são limitados a inibidores de aromatase; antiestrogênios; inibidores de topoisomerase I; inibidores de topoisomerase II; compostos ativos de microtúbulo; compostos de alquilação; inibidores de histona desacetilase; compostos que induzem o processo de diferenciação celular; inibidores de ciclo-oxigenase; inibidores de MMP; inibidores de mTOR; antimetabólitos antineoplásicos; compostos de platina; compostos que alvejam/diminuem uma atividade de proteína ou lipídeo cinase e outros compostos antiangiogênicos; compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lipídeo fosfatase; agonistas de gonadorelina; antiandrogênio; inibidores de metionina aminopeptidase; bisfosfonatos; modificadores de resposta biológica; anticorpos antiproliferativos; inibidores de heparanase; inibidores de isoformas oncogênicas de Ras; inibidores de telomerase; inibidores de proteassoma; compostos utilizados no tratamento de malignidades hematológicas; compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3; inibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetóxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomide (TEMODAL®); inibidores de proteína de fuso de cinesina, tal como SB715992 ou SB743921 de GlaxoSmithKline, ou pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inibidores de MEK tal como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compostos antileucêmicos, inibidores de ribonucleotídeo reductase, inibidores de S-adenosilmetionina descarboxilase, anticorpos antiproliferativos ou outros compostos quimioterapêuticos. Novamente, alternativamente ou além disso, eles podem da mesma forma ser utilizados em combinação com outros métodos de tratamento de tumor, incluindo cirurgia, radiação por ionização, terapia fotodinâmica, implantes, por exemplo, com corticosteroides, hormônios, ou eles podem ser utilizados como radiosensibilizadores. Da mesma forma, no tratamento antiproliferativo e/ou anti-inflamatório, combinação com fármacos anti-inflamatórios é incluída. Com-

binação é da mesma forma possível com substâncias de fármaco anti-histamínico, fármacos broncodilatadores, NSAID ou antagonistas de receptores de quimiocina.

O termo "inibidor de aromatase" como aqui utilizado refere-se a um composto que inibe a produção de estrogênio, isto é, a conversão dos substratos androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, porém não está limitado a esteroides, especialmente atamestano, exemestano e formestano e, em particular, não-esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol e letrozol. Exemestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada AROMASIN. Formestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada LENTARON. Fadrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada AFEMA. Anastrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada ARIMIDEX. Letrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada FEMARA ou FEMAR. Aminoglutetimida podem ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada ORIMETEN. Uma combinação da invenção que compreende um agente quimioterapêutico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos do receptor de hormônio, por exemplo, tumores de mama.

O termo "antiestrogênio" como aqui utilizado refere-se a um composto que antagoniza o efeito de estrogênios no nível do receptor de estrogênio. O termo inclui, porém não está limitado a tamoxifeno, fulvestrante, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada NOLVADEX. Cloridrato de raloxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada EVISTA. Fulvestrante pode ser formulado como descrito em US

4.659.516 ou pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada FASLODEX. Uma combinação da invenção que compreende um agente quimioterapêutico que é um antiestrogênio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos de receptor de estrogênio, por exemplo, tumores de mama.

O termo "antiandrogênio" como aqui utilizado refere-se a qualquer substância que é capaz de inibir os efeitos biológicos de hormônios androgênicos e inclui, porém não está limitado a, bicalutamida (CASODEX), que pode ser formulada por exemplo, como descrito em US 4.636.505.

O termo "agonista de gonadorelina" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a abarelix, goserrelina e acetato de goserelina. Goserelina é descrita em US 4.100.274 e pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada ZOLADEX. Abarelix pode ser formulado, por exemplo, como descrito em US 5.843.901.

O termo "inibidor de topoisomerase I" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a topotecana, gimatecano, irinotecano, camptoteciano e seus análogos, 9-nitrocamptotecina e o conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (composto A1 em WO99/17804). Irinotecano pode ser administrado, por exemplo na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada CAMPTOSSAR. Topotecano pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada HYCAMTIN.

O termo "inibidor de topoisomerase II" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado às antraciclinas tal como doxorubicina (incluindo formulação lipossômica, por exemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e loxoxantrona, e as podofilotoxinas etoposídeo e teniposídeo. Etoposídeo pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada ETOPOPHOS. Teniposídeo pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada VM 26-BRISTOL. Doxorubicina pode ser administrada,

por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada ADRIBLASTIN ou ADRIAMYCIN. Epirubicina pode ser administrada, por exemplo na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada FARMORUBICIN. Idarrubicina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada ZAVEDOS. Mitoxantrona pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada NOVANTRON.

O termo "composto ativo de microtúbulo" refere-se a compostos de estabilização de microtúbulo, desestabilização de microtúbulo e inibidores de polimerização de microtubulina incluindo, porém não limitados a, por exemplo, paclitaxel e docetaxel, vinca alcalóides, por exemplo, vimblastina, especialmente sulfato de vimblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodermolídeos, colchicina e epotilonas e derivados destes, por exemplo, epotilona B ou D ou derivados destes. Paclitaxel pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, TAXOL. Docetaxel pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada TAXOTERE. Sulfato de vimblastina pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada VINBLASTIN R.P.. Sulfato de vincristina pode ser administrado, por exemplo, na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada FARMISTIN. Discodermolídeo pode ser obtido, por exemplo, como descrito em US 5.010.099. Da mesma forma incluídos são derivados de Epotilona que são descritos em WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 e WO 00/31247. Especialmente preferidos são Epotilona A e/ou B.

O termo "composto de alquilação" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalana ou nitrosourea (BCNU ou Gliadel). Ciclofosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada CYCLOSTIN. Ifosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como é

comercializada, por exemplo, sob a marca registrada HOLOXAN.

O termo "inibidores de histona desacetilase" ou "inibidores de HDAC" refere-se a compostos que inibem a histona desacetilase e que possuem atividade antiproliferativa. Isto inclui compostos descritos em WO 02/22577, especialmente N-hidróxi-3-[4-[[[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidróxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Também inclui especialmente ácido Suberoilanolida hidroxâmico (SAHA).

O termo "antimetabólito antineoplástico" inclui, porém não está limitado a, 5-Fluorouracila ou 5-FU, capecitabina, gencitabina, compostos de desmetilação de DNA, tal como 5-azacitidina e decitabina, metotrexato e edatrexato, e antagonistas de ácido fólico tal como pemetrexede. Capecitabina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada XELODA. Gencitabina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada GEMZAR.

O termo "composto de platina" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, carboplatina, cis-platina, cisplatina e oxaliplatina. Carboplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada CARBOPLAT. Oxaliplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada ELOXATIN.

O termo "compostos que alvejam/diminuem uma atividade de proteína ou lipídeo cinase"; ou uma "atividade de proteína ou lipídeo fosfatase"; ou "também compostos antiangiogênicos" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, inibidores de proteína tirosina cinase e/ou serina e/ou treonina cinase ou inibidores de lipídeo cinase, por exemplo,

a) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de PDGFR, especialmente compostos que inibem o receptor de PDGF, por exemplo, um

derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo, imatinibe, SU101, SU6668 e GFB-111;

b) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores do fator de crescimento de fibroblasto (FGFR);

5 c) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do receptor de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-IR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de IGF-IR, especialmente compostos que inibem a atividade de cinase do receptor de IGF-I, tais como aqueles compostos descritos no WO 02/092599, ou anticorpos
10 que alvejam o domínio extracelular do receptor de IGF-I ou seus fatores de crescimento;

d) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de tirosina cinase receptora Trk, ou inibidores de B4 de efrina;

e) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da
15 família de tirosina cinase receptora de Axl;

f) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de tirosina cinase receptora de Ret;

g) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de tirosina cinase receptora de Kit/SCFR, por exemplo imatinibe;

20 h) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade das tirosina cinases receptoras de C-kit - (parte da família de PDGFR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de tirosina cinase receptora de c-kit, especialmente compostos que inibem o receptor de c-kit, por exemplo imatinibe;

25 i) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família de c-Abl, seus produtos de fusão de gene (por exemplo BCR-Abl cinase) e mutantes, tais como compostos que alvejam diminuem ou inibem a atividade de membros da família de c-Abl e seus produtos de fusão de gene, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por
30 exemplo, imatinibe ou nilotinibe (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; ou dasatinibe (BMS-354825)

j) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de

-
 -
 -
 -
 5 membros da proteína cinase C (PKC) e família de Raf de serina/treonina
 cinases, membros dos membros da família de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1,
 PKB/Akt, e Ras/MAPK e/ou membros da família de cinase dependente de
 ciclina (CDK) e são especialmente aqueles derivados de estaurosporina
 10 descritos em US 5.093.330, por exemplo, midostaurina; exemplos de outros
 compostos incluem por exemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatina
 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521;
 LY333531/LY379196; compostos de isoquinolina tais como aqueles descri-
 tos em WO 00/09495; FTIs; PD184352 ou QAN697 (um inibidor de P13K)
 15 ou AT7519 (inibidor de CDK);

k) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de
 inibidores de proteína-tirosina cinase, tais como os compostos que alvejam,
 diminuem ou inibem a atividade de inibidores de proteína-tirosina cinase in-
 cluem mesilato de imatinibe (GLEEVEC) ou tirfostina. Uma tirfostina é prefe-
 15 rivelmente um composto de baixo peso molecular ($Mr < 1500$), ou um sal
 farmacologicamente aceitável deste, especialmente um composto seleciona-
 do da classe de benzilidenomalonitrila ou a classe de S-arilbenzenomalo-
 nitrila ou bissubstrato quinolina de compostos, mais especialmente qualquer
 composto selecionado a partir do grupo que consiste em Tyrphostin
 20 A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin
 AG 490; Tyrphostin B44; enantiômero de Tyrphostin B44 (+); Tyrphostin AG
 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 e adafostina (adamantil éster de
 ácido 4-[(2,5-di-hidroxifenil)metil]amino}-benzóico; NSC 680410, adafosti-
 na);

25 l) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da
 família do fator de crescimento epidérmico de tirosina cinases receptoras
 (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros) e seus mutan-
 tes, tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da
 família do receptor de fator de crescimento epidérmico são especialmente
 30 compostos, proteínas ou anticorpos que inibem os membros da família de
 tirosina cinase receptora de EGF, por exemplo receptor de EGF, ErbB2,
 ErbB3 e ErbB4 ou ligam ao EGF ou ligantes relacionados ao EGF, e são em

particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais geral e especificamente descritos em WO 97/02266, por exemplo, o composto do exemplo 39, ou em EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 5 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347 (por exemplo, composto conhecido como CP 358774), WO 96/33980 (por exemplo, composto ZD 1839) e WO 95/03283 (por exemplo composto ZM105180); por exemplo, trastuzumabe (Herceptin[®]), cetuximabe (Erbix[®]), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, 10 E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, e derivados de 7H-pirrólo-[2,3-d] pirimidi-na que são descritos em WO 03/013541; e

m) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do receptor c-Met, tal como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de c-Met, especialmente compostos que inibem a atividade de cinase 15 receptora de c-Met, ou anticorpos que alvejam o domínio extracelular de c-Met ou ligam-se ao HGF.

Outros compostos antiangiogênicos incluem compostos tendo outro mecanismo para sua atividade, por exemplo, não relacionada à proteína ou inibição de lipídeo cinase por exemplo, talidomida (THALOMID) e 20 TNP-470.

Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lipídeo fosfatase são por exemplo inibidores de fosfatase 1, fosfatase 2A, ou CDC25, por exemplo, ácido ocadaico ou um derivado destes.

25 Compostos que induzem processos de diferenciação celulares são por exemplo ácido retinoico, α - γ - ou δ -tocoferol ou α - γ - ou δ -tocotrienol.

O termo inibidor de ciclo-oxigenase como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, por exemplo inibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético substituído por 5-alquila e derivados, tais como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib ou um ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por exemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenil acético, lumiracoxib.

O termo "bisfosfonatos" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, ácido etridrônico, clodronico, tiludronico, pamidrônico, alendrônico, ibandrônico, risedronico e zoledronico. "Ácido etridrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada DIDRONEL. "Ácido clodronico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada BONEFOS. "Ácido tiludronico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada SKELID. "Ácido pamidrônico" pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada AREDIA[®]. "Ácido alendrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada FOSSAMAX. "Ácido Ibandronico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada BONDRANAT. "Ácido risedronico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada AC-TONEL. "Ácido zoledronico" pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada ZOMETA.

O termo "inibidores de mTOR" refere-se a compostos que inibem o alvo mamífero de rapamicina (mTOR) e que possuem atividade antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune[®]), everolimus (Certican[®]), CCI-779 e ABT578.

O termo "inibidor de heparanase" como aqui utilizado refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem degradação de sulfato de heparina. O termo inclui, porém não está limitado a, PI 88.

O termo "modificador de resposta biológica" como aqui utilizado refere-se a uma limfocina ou interferons, por exemplo interferon γ .

O termo "inibidor de isoformas oncogênicas de Ras", por exemplo H-Ras, K-Ras, ou N-Ras, como aqui utilizado refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade oncogênica de Ras, por exemplo, um "inibidor de farnesil transferase" por exemplo L-744832, DK8G557 ou R115777 (Zarnestra).

O termo "inibidor de telomerase" como aqui utilizado refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase são especialmente compostos que inibem o receptor de telomerase, por exemplo telomestatina.

O termo "inibidor de metionina aminopeptidase" como aqui utilizado refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase é por exemplo bengamida ou um derivado destes.

O termo "inibidor de proteassoma" como aqui utilizado refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do proteassoma. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do proteassoma incluem por exemplo Bortezomid (Velcade™) e MLN 341.

O termo "inibidor de metaloproteinase matriz" ou (inibidor de "MMP") como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, inibidores de peptidomiméticos e nonpeptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por exemplo inibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato e seu análogo oralmente biodisponível marimastate (BB-2516), prinomastate (AG3340), metastate (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B ou AAJ996.

O termo "compostos utilizados no tratamento de malignidades hematológicas" como aqui utilizado incluem, porém não está limitado a, inibidores de tirosina cinase semelhante a FMS, por exemplo, compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de receptores de tirosina cinase semelhante a FMS (Flt-3R); interferona, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) e bissulfana; e inibidores de ALK, por exemplo, compostos que alvejam, diminuem ou inibem linfoma cinase anaplásica.

Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de receptores de tirosina cinase semelhante a FMS (Flt-3R) são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem os membros da família de cinase receptora de Flt-3R, por exemplo PKC412, midostaurina, um deriva-

do de estaurosporina, SU11248 e MLN518.

O termo "inibidores de HSP90" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90; degradando, alvejando, diminuindo ou inibindo as proteínas clientes HSP90 pela série de reação de proteossoma de ubiquitina. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a atividade de ATPase de HSP90 por exemplo, 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina; outros compostos relacionados à geldanamicina; inibidores de HDAC e radicicol.

O termo "anticorpos antiproliferativos" como aqui utilizado inclui, porém não está limitado a, trastuzumabe (Herceptin®), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumabe (Avastin®), rituximabe (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) e Anticorpo 2C4. Por anticorpos é significado, por exemplo, anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados de pelo menos 2 anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos contanto que eles inibam a atividade biológica desejada.

Para o tratamento de leucemia mieloide aguda (AML), compostos da fórmula (I) podem ser utilizados em combinação com terapias de leucemia padrões, especialmente em combinação com terapias utilizadas para o tratamento de AML. Em particular, compostos da fórmula (I) podem ser administrados em combinação com, por exemplo, inibidores de farnesil transferase e/ou outros fármacos úteis para o tratamento de AML, tais como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposídeo, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatina e PKC412.

O termo "compostos antileucêmicos" incluem, por exemplo, Ara-C, um análogo de pirimidina que é o derivado de 2'-alfa-hidróxi ribose (arabinosídeo) de desoxicitidina. Da mesma forma incluído é o análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) e fosfato de fludarabina.

Compostos que alvejam, diminuem ou inibem atividade de inibidores de histona deacetilase (HDAC) tais como butirato de sódio e ácido

suberoilânida hidroxâmico (SAHA) inibe a atividade das enzimas conhecidas como histona deacetilases. Inibidores de HDAC específicos incluem MS275, SAHA, FK228 (antigamente FR901228), Tricostatina A e compostos descritos em US 6,552,065, em particular, *N*-hidróxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, ou um sal farmacologicamente aceitável deste e *N*-hidróxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, especialmente o sal de lactato.

Antagonistas de receptor de somatostatina como aqui utilizado referem-se a compostos que alvejam, tratam ou inibem o receptor de somatostatina tais como octreoteto, e SOM230 (pasireoteto).

Métodos de danificar células de tumor referem-se a métodos tal como radiação por ionização. O termo "radiação por ionização" referido acima e em seguida significa radiação por ionização que ocorre como raios eletromagnéticos (tais como Raios X e raios gama) ou partículas (tal como alfa e betas partículas). Radiação por ionização é fornecida em, porém não limitada a, radioterapia e é conhecida na técnica. Veja Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, em *Principles e Practice of Oncology*, Devita e outros, Eds., 4ª Edição, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

O termo "aglutinantes de EDG" como aqui utilizado se refere a uma classe de imunossuppressores que modulam recirculação de linfócito, tal como FTY720.

O termo "inibidores de ribonucleotídeo reductase" refere-se a análogos de nucleosídeo de pirimidina ou purina inclui, porém não limitado a, fludarabina e/ou citosina arabinosídeo (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracila, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente em combinação com ara-C contra ALL) e/ou pentostatina. Inibidores de ribonucleotídeo reductase são especialmente hidroxureia ou derivados de 2-hidróxi-1H-isoindol-1,3-diona, tal como PL-1, PL-2, PL-3, PL 4, PL-5, PL-6, PL-7 ou PL-8 mencionados em Nandy e outros, *Acta Oncologica*, Vol. 33, não. 8, pp. 953-961 (1994).

O termo "inibidores de S-adenosilmetionina descarboxilase" co-

mo aqui utilizado inclui, porém não está limitado aos compostos descritos em US 5.461.076.

Da mesma forma incluído são em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais de VEGF descritos em WO 98/35958, por exemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina ou a sal farmacemente aceitável deste, por exemplo, o succinato, ou em WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 e EP 0 769 947; aqueles como descrito por Prewett e outros, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan e outros, *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu e outros, *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); e Mordenti e outros, *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); em WO 00/37502 e WO 94/10202; ANGIOSTATIN, descrito por O'Reilly e outros, *Cell*, Vol., 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrito por O'Reilly e outros, *Cell*, Vol. 88, pp., 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumabe; ou anticorpos anti-VEGF ou anticorpos de receptor anti-VEGF, por exemplo, aptâmero de rhuMAb e RHU-Fab, VEGF, por exemplo, Macugon; inibidores de FLT-4, inibidores de FLT-3, anticorpo VEGFR-2 IgG1, Angiozima (RPI 4610) e Bevacizumabe (Avastin®).

Terapia fotodinâmica quando aqui utilizada refere-se à terapia que usa certas químicas conhecidas como compostos fotossensibilizadores para tratar ou prevenir cânceres. Exemplos de terapia fotodinâmica incluem tratamento com compostos, tais como por exemplo VISUDYNE e *porfimer* sódico.

Esteroides angiostáticos como aqui utilizado referem-se a compostos que bloqueiam ou inibem a angiogênese, tais como, por exemplo, anecortave, triancinolona, hidro cortisona, 11- α -epiidrocotisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona e dexametasone.

Implantes contendo corticosteroides referem-se a compostos, tal como por exemplo fluocinolona, dexametasona.

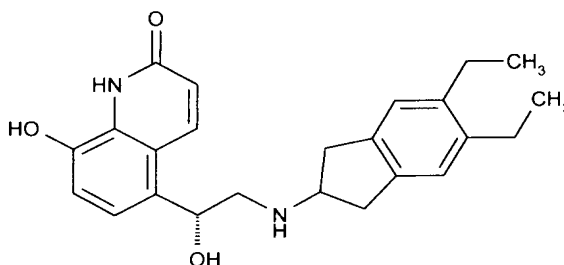
"Outros compostos quimioterapêuticos" incluem, porém não são limitados a, alcaloides de planta, compostos hormonais e antagonistas; mo-

dificadores de resposta biológica, preferivelmente linfocinas ou interferonas; oligonucleotídeos antissentido ou derivados de oligonucleotídeo; shRNA ou siRNA; ou compostos heterogêneos ou compostos com mecanismo desconhecido de ação ou outros.

5 Os compostos da invenção são da mesma forma úteis como compostos coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco tais como substâncias de fármaco anti-inflamatório, broncodilador ou anti-histamina, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias tais como aquelas aqui anteriormente mencionadas, por exemplo como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como meios de reduzir a dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um composto da invenção pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrada separadamente, antes, simultaneamente com ou depois da outra substância de fármaco. Desta maneira, a invenção inclui uma combinação de um composto da invenção como aqui anteriormente descrito com uma substância de fármaco anti-inflamatória, broncodilatadora, anti-histamínica ou antitussígena, o referido composto da invenção e a referida substância de fármaco estando na mesma ou diferente composição farmacêutica.

Fármacos anti-inflamatórios adequados incluem esteroides, em particular glicocorticosteroides tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou esteroides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 25 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles de Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, agonistas de receptor de glicocorticoides não esteroides tais como aqueles descritos em WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 30 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de LTB₄ tais como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 e aqueles descritos em US 5451700; antagonistas de LTD₄ tais como monte-

lucaste e zafirlukast; inibidores de PDE4 tal cilomilast (Ariflo® GlaxoSmith-Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801
 5 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/ 005258, WO 04/018450, WO
 10 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/ 018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/ 019944, WO 04/019945, WO 04/045607 e WO 04/037805; agonistas de A2a tais como aqueles descritos em EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553,
 15 WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/ 039762, WO 04/039766, WO
 20 04/045618 e WO 04/046083; antagonistas de A2b tais como aqueles descritos em WO 02/42298; e agonistas de adrenoceptor beta-2, tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e compostos (na forma livre ou sal ou solvato) de fórmula I de WO 0075114,
 25 cujo documento está aqui incorporado por referência, preferivelmente compostos dos Exemplos destes, especialmente um composto de fórmula,



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, bem como compostos (na forma livre ou sal ou solvato) da fórmula I de WO 04/16601, e da mesma forma compostos de WO 04/033412.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem compostos anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sal de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, porém da mesma forma aqueles descritos em WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 e WO 04/018422.

Substâncias de fármaco anti-histamínicos adequados incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina bem como aqueles descritos em WO 03/099807, WO 04/026841 e JP 2004107299.

Outras combinações úteis de compostos da invenção com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tal como antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D, antagonistas de Takeda tal como cloreto de N-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amino (TAK-770), e antagonistas de CCR-5 descritos em US 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicação 8), WO 00/66559 (particularmente reivindicação 9), WO 04/018425 e WO 04/026873.

A estrutura dos compostos ativos identificada por nºs de código, nomes comerciais ou genéricos pode ser empregada a partir da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou a partir de base de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications).

Os compostos anteriormente mencionados, que podem ser utilizados em combinação com um composto da fórmula (I), podem ser preparados e administrados como descrito na técnica, tais como nos documentos citados acima.

5 Por "combinação", entende-se uma combinação fixa em uma forma unitária de dosagem, ou um *kit* de partes para a administração combinada onde um composto da fórmula (I) e um par de combinação podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo que especialmente permitem que os pares de
10 combinação mostrem um efeito cooperativo, por exemplo sinérgico.

A invenção da mesma forma fornece uma preparação farmacêutica, compreendendo um composto da fórmula I como definido aqui, ou um N-óxido ou um tautômero deste, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um tal composto, ou um hidrato ou solvato deste, e pelo menos um veículo
15 farmacêuticamente aceitável.

Um composto da fórmula I pode ser administrado sozinho ou em combinação com um ou mais outros compostos terapêuticos, possível terapia de combinação que leva a forma de combinações fixas ou a administração de um composto da invenção e um ou mais outros compostos terapêuticos
20 (incluindo profiláticos) sendo alternado ou determinado independentemente um do outro, ou a administração combinada de combinações fixas e um ou mais outros compostos terapêuticos. Um composto de fórmula I pode ademais ou além disso ser administrado especialmente para terapia de tumor em combinação com quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, fototerapia, intervenção cirúrgica, ou uma combinação destes. Terapia a longo
25 prazo é igualmente possível visto que é terapia adjuvante no contexto de outras estratégias de tratamento, como descrito acima. Outros possíveis tratamentos são terapia para manter o estado do paciente depois da regressão do tumor, ou ainda terapia quimiopreventiva, por exemplo em pacientes
30 em risco.

A dosagem do ingrediente ativo depende de uma variedade de fatores incluindo tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do

paciente; da severidade da condição a ser tratada; da rotina de administração; da função renal e hepática do paciente; e do composto particular empregado. Um médico, clínico ou veterinário de experiência ordinária podem facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco requerido para prevenir, conter ou prender o progresso da condição. Precisão ideal no alcance da concentração de fármaco dentro da faixa que produz eficácia requer um regime com base nas cinéticas da disponibilidade do fármaco para alvejar sítios. Isto envolve uma consideração da distribuição, equilíbrio, e eliminação de um fármaco.

A dose de um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste a ser administrada em animais homeotérmicos, por exemplo os humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, é preferivelmente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 g, mais preferivelmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,5 g por pessoa por dia, dividida preferivelmente em 1 a 3 únicas doses que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. Normalmente, crianças recebem a metade da dose do adulto.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer rotina convencional, em particular parenteralmente, por exemplo na forma de soluções injetáveis ou suspensões, enteralmente, por exemplo oralmente, por exemplo na forma de comprimidos ou cápsulas, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou uma de supositório. Administração tópica é, por exemplo, à pele. Uma outra forma de administração tópica é ao olho. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção em associação com pelo menos um veículo farmacêutico aceitável ou diluente podem ser fabricadas de maneira convencional misturando-se com um veículo farmacêuticamente aceitável ou diluente.

A invenção refere-se da mesma forma às composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz, especialmente uma quantidade eficaz no tratamento de um dos distúrbios mencionados acima, de um composto da fórmula I ou um N-óxido ou um tautômero deste juntamente

com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para administração tópica, enteral, por exemplo oral ou retal, ou administração parenteral e que pode ser inorgânica ou orgânica, sólida ou líquida. Pode ser utilizada para administração oral especialmente comprimidos ou cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente ativo juntamente com diluentes, por exemplo lactose, dextrose, manitol, e/ou glicerol e/ou lubrificantes e/ou polietileno glicol. Comprimidos podem da mesma forma compreender aglutinantes, por exemplo silicato de alumínio de magnésio, amidos, tal(ais) como milho, trigo ou amido de arroz, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona, e, se desejado, desintegradores, por exemplo amidos, ágar, ácido algínico ou um sal destes, tal como alginato de sódio, e/ou misturas efervescentes, ou adsorventes, tinturas, flavorizantes e adoçantes. É da mesma forma possível utilizar os compostos farmacologicamente ativos da presente invenção na forma de composições parenteralmente administráveis ou na forma de soluções de infusão. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo conservantes, estabilizadores, compostos umectantes e/ou emulsificadores, solubilizadores, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. As presentes composições farmacêuticas, que podem, se desejado, compreender outras substâncias farmacologicamente ativas são preparadas de uma maneira conhecida por si própria, por exemplo, por meios de mistura convencional, granulação, confecção, dissolução ou processos de liofilização, e compreende aproximadamente de 1% a 99%, especialmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, ingrediente(s) ativo(s).

Adicionalmente, a presente invenção fornece um composto de fórmula I ou um N-óxido ou um tautômero deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto, para uso em um método para o tratamento do corpo humano ou animal, especialmente para o tratamento de uma doença mencionada aqui, mais especialmente em um paciente reque-
rendo tal tratamento.

A presente invenção da mesma forma refere-se ao uso de um

composto da fórmula I ou um tautômero deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa, uma doença inflamatória, ou uma doença das vias aéreas obstrutivas, ou distúrbios que ocorrem geralmente com relação ao transplante.

Além disso, a invenção refere-se a um método para o tratamento de uma doença proliferativa que responde a uma inibição lipídeo cinases e/ou proteína cinases relacionadas a PI3-cinase, em particular a PI3 cinase, e/ou mTOR, e/ou atividade de DNA proteína cinase, que compreende administrar um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que nos radicais e símbolos têm os significados como definido acima, especialmente em uma quantidade eficaz contra a referida doença, a um animal homeotérmico requerendo tal tratamento.

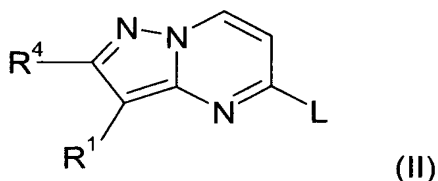
Além disso, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica para tratamento de tumores sólidos ou líquidos em animais homeotérmicos, incluindo humanos, compreendendo uma dose eficaz antitumor de um composto da fórmula I como descrito acima ou um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto juntamente com um veículo farmacêutico.

Processo de fabricação

A invenção refere-se da mesma forma a um processo para a fabricação de um composto da fórmula I, um N-óxido deste, um tautômero deste e/ou um sal deste.

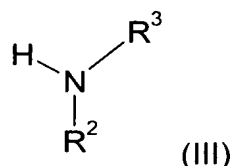
Compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com ou em analogia a métodos que, em princípio e com outros edutos, intermediários e produtos finais, são conhecidos na técnica, especialmente e de acordo com a invenção por um processo compreendendo:

reagir um grupo de saída transportando composto da fórmula II,



em que R^1 e R^4 são como definidos para um composto da fórmula I e L é

um grupo de saída, com um composto amino da fórmula III,



em que R^2 e R^3 são como definidos para um composto da fórmula I,

onde nos grupos funcionais de reação nos materiais de partida podem estar presentes na forma protegida e nos compostos obteníveis da fórmula I transportando um ou mais grupos de proteção tais grupos de proteção são removidos;

e, se desejado, um composto da fórmula I obtenível de acordo com a reação produzida acima é convertido em um composto diferente da fórmula I, um sal obtenível de um composto da fórmula I é convertido em um sal diferente deste, um composto livre obtenível da fórmula I é convertido em um sal deste, e/ou um isômero obtenível de um composto da fórmula I é separado de um ou mais isômeros obteníveis diferentes da fórmula I.

Condições de reação preferidas

Na seguinte descrição mais detalhada do processo, reações opcionais e conversões, síntese de materiais de partida e intermediários e similares, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados produzidos para um composto da fórmula I ou o composto mencionado especificamente, enquanto L é como definido para um composto da fórmula II, respectivamente.

Onde útil ou requerido, as reações podem ocorrer sob um gás inerte, tal como nitrogênio ou argônio.

L é preferivelmente arila(por exemplo, tolueno)-sulfonilóxi, C_1 - C_7 -alcano(por exemplo, metano)-sulfonilóxi ou mais preferivelmente halo, especialmente cloro ou bromo.

As condições de reação são preferivelmente escolhidas a partir de condições habituais de uma substituição aromática nucleofílica, por exemplo realizar a reação, se requerido em um vaso selado (por exemplo, uma reação de isolamento), em um solvente polar, tal como um álcool, por exemplo etanol, e/ou um solvente aprótico, tal como 1-metil-2-pirrolidona,

preferivelmente em uma temperatura na faixa de 120 a 180°C; preferivelmente, a energia para aquecer é fornecido por excitação de microonda.

Grupos de proteção

Se um ou mais outros grupos funcionais, por exemplo carbóxi, hidróxi, amino, ou mercapto, são ou necessitam ser protegidos em um material de partida, por exemplo em qualquer um um ou mais materiais de partida da fórmula II ou III ou outros materiais de partida, intermediários e edutos mencionados abaixo, por que eles não fariam parte na reação ou interromperiam a reação, estes são tais grupos quando são normalmente utilizados na síntese de compostos de peptídeo, e da mesma forma de cefalosporinas e penicilinas, bem como derivados de ácido nucleico e açúcares. Grupos de proteção são tais grupos que não estão mais presentes nos compostos finais uma vez que eles são removidos, enquanto grupos que permanecem como substituintes não são grupos de proteção no sentido utilizado aqui que são grupos que são adicionados em um certo estágio intermediário e removido para obter um composto final. Por exemplo, terc-butóxi se permanecendo em um composto da fórmula I é um substituinte, enquanto se for removido para obter o composto final da fórmula I é um grupo de proteção.

Os grupos de proteção já podem estar presentes em precursores e deveriam proteger os grupos funcionais envolvidos contra reações secundárias indesejadas, tais como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise, e reações similares. É uma característica de grupos de proteção que eles prestam-se facilmente, isto é, sem reações secundárias indesejadas, para remoção, tipicamente por acetólise, protonólise, solvólise, redução, fotólise ou da mesma forma por atividade de enzima, por exemplo sob condições análogas a condições fisiológicas, e que eles não são estão presentes nos produtos finais. O especialista conhece, ou pode facilmente estabelecer, quais grupos de proteção são adequados com as reações mencionadas acima e abaixo.

A proteção de tais grupos funcionais por tais grupos de proteção, os próprios grupos de proteção, e suas reações de remoção são descritas por exemplo nos trabalhos de referência padrões, tais como J. F. W.

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London e New York 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, New York 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Reações Opcionais e Conversões

Um composto da fórmula I pode ser convertido em compostos diferentes da fórmula I de acordo com procedimentos de reações padrões.

Por exemplo, em um composto da fórmula I transportando um grupo carbóxi esterificado, tal como C₁-C₇-alcoxicarbonila, este grupo carbóxi esterificado pode ser hidrolisado para produzir o grupo carbóxi livre correspondente, por exemplo na presença de uma base, tal como um hidróxido de metal de álcali, por exemplo, hidróxido de lítio, em um solvente apropriado, por exemplo um éter cíclico, tal como dioxano, água ou a mistura destes, por exemplo, em temperaturas na faixa de 0 a 50°C.

Em um composto da fórmula I transportando um grupo carbóxi livre como substituinte (por exemplo obteníveis por uma etapa anterior como descrito no último parágrafo), este grupo carbóxi livre pode ser convertido em uma carbamoíla correspondente ou grupo carbamoíla N-mono ou N,N-di-substituído, por exemplo, por reação com amônia, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amina, piperidina, piperazina, 4-C₁-C₇-alquil-piperazina, morfolina, tiomorfolina, S-oxo-tiomorfolina ou S,S-dioxotiomorfolina ou outros edutos para grupos mencionados acima; a reação preferivelmente ocorre com o grupo carbóxi na forma ativa, mais preferivelmente sob condições de condensação habituais, onde entre os possíveis derivados reativos de ésteres reativos a grupo carbóxi (tal como o hidroxibenzotriazol

(HOBT), pentafluorofenila, 4-nitrofenila ou éster de N-hidroxisucinimida), halogenetos ácidos (tal como o brometo ou cloreto de ácido) ou anidridos reativos (tais como anidridos mistos com ácidos alcanoicos inferiores ou anidridos simétricos) são preferidos. Derivados de ácido carbônico reativos podem preferivelmente ser formados *in situ*. A reação é realizada dissolvendo-se os compostos correspondentes da fórmula I transportando um ou mais substituintes de carbóxi em um solvente adequado, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, 4-(*N,N*-dimetilamino)-piridina ou acetonitrila, ou uma mistura de dois ou mais tais solventes, e pela adição de uma base adequada, por exemplo trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA) ou *N*-metilmorfolina e, se o derivado reativo do(s) substituinte(s) de carboxila é formado *in situ*, um agente de acoplamento adequado que forma um derivado reativo preferido do grupo carbóxi *in situ*, por exemplo diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBT); cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborato de O-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU); (benzotriazol-1-ilóxi)-tripirrolidinofosfônio-hexafluorofosfato (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida /hidroxibenzotriazol ou /1-hidróxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT ou EDC/HOAt) ou HOAt apenas, ou com (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Para revisão de alguns outros possíveis agentes de acoplamento, veja por exemplo Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463. A mistura reacional é preferivelmente agitada em uma temperatura dentre aproximadamente -20 e 50°C, especialmente entre 0°C e 30°C, por exemplo em temperatura ambiente.

Um átomo de anel de nitrogênio do núcleo de pirazolo[1,5-a] pirimidina ou um substituinte heterocíclico contendo nitrogênio (por exemplo heteroarila) pode formar um N-óxido na presença de um agente de oxidação adequado, por exemplo, um peróxido, tal como ácido *m*-cloro-perbenzóico ou peróxido de hidrogênio.

Da mesma forma nas etapas de processo opcionais realizadas se "desejado", grupos funcionais dos compostos de partida que não deveriam fazer parte na reação podem estar presentes na forma desprotegida ou podem ser protegidos por exemplo por um ou mais dos grupos de proteção mencionados aqui acima sob "grupos de proteção". Os grupos de proteção são em seguida completamente ou parcialmente removidos de acordo com um dos métodos descrito.

Sais de um composto de fórmula I com um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida por si própria. Sais de adição de ácido de compostos da fórmula I podem desse modo ser obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente de troca aniônica adequado.

Sais podem normalmente ser convertidos em compostos livres, por exemplo tratando-se com compostos básicos adequados, por exemplo com carbonatos de metal de álcali, hidrogenocarbonatos de metal de álcali, ou hidróxidos de metal de álcali, tipicamente carbonato de potássio ou hidróxido de sódio.

Misturas etereoisoméricas, por exemplo misturas de diastereômeros, podem ser separadas em seus isômeros correspondentes de uma maneira conhecida por si própria por meios de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas, por exemplo, podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meios de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer ao nível de um composto de partida ou em um composto da fórmula I sozinho. Enantiômeros podem ser separados pela formação de sais estereoméricos, por exemplo por formação de sal com um ácido quiral enantiomericamente puro, ou por meios de cromatografia, por exemplo por HPLC, utilizando substratos cromatográficos com ligantes quirais.

Deve ser enfatizado que reações análogas às conversões mencionadas neste capítulo pode da mesma forma ocorrer ao nível de intermediários apropriados (e são desse modo úteis na preparação de materiais de

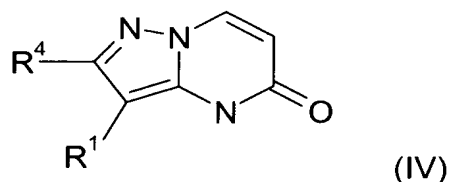
partida correspondentes).

Materiais de partida

Os materiais de partida das fórmulas II e III, bem como outros materiais de partida, intermediários ou edutos mencionados aqui, por exemplo acima, podem ser preparados de acordo com ou em analogia a métodos que são conhecidos na técnica, os materiais são conhecidos na técnica e/ou são comercialmente disponíveis, ou por ou em analogia a métodos mencionados nos Exemplos. Novos materiais de partida, bem como processos para a preparação destes, são igualmente uma modalidade da presente invenção. Na modalidade preferida, tais materiais de partida são utilizados e a escolha da reação são selecionadas para permitir o composto preferido ser obtido.

Materiais de partida da fórmula III são conhecidos na técnica, comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com ou em analogia aos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, um composto da fórmula III em que R^3 é hidrogênio pode ser obtido a partir de um composto correspondente em que em vez do grupo amino um grupo nitro está presente, por exemplo com pó de ferro em etanol, água e ácido acético em temperaturas elevadas, por exemplo, de 30 a 100°C, ou com hidrogênio na presença de um catalisador, por exemplo Ni de Raney em metanol em temperaturas, por exemplo, de 0 a 50°C. Em ambos os casos, outros solventes habituais são possíveis. Um composto correspondente da fórmula III em que R^3 é C₁-C₄-alquila pode em seguida ser obtido por alquilação, por exemplo com um C₁-C₄-alquilalogeneto correspondente.

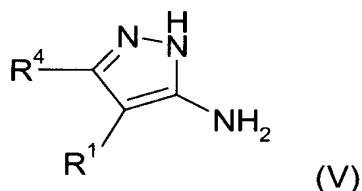
Um composto da fórmula II pode, por exemplo, ser obtido reagindo-se um composto de oxo da fórmula IV,



com um haleto de ácido inorgânico, tal como fosforoxicloreto (POCl₃), por exemplo na ausência de um solvente, em temperaturas elevadas, por e-

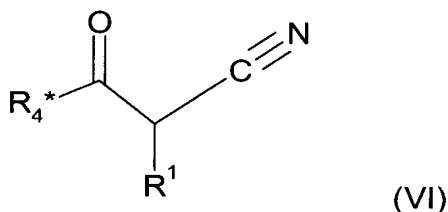
xemplo, na faixa de 30 a 140°C, por exemplo a cerca de 120°C.

Um composto da fórmula IV pode, por exemplo, ser obtido a partir de um composto de pirazolina da fórmula V,



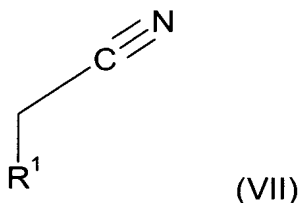
5 por reação com éster de ácido propiólico (por exemplo, metil éster de ácido propiólico) na presença de um solvente apropriado ou mistura de solvente (por exemplo, um éter cíclico, tal como dioxano) em temperaturas elevadas, por exemplo na faixa de 30 a 130°C, por exemplo, a 110°C.

Um composto da fórmula V em que R⁴ é hidrogênio, ou outra metila ou trifluorometila, pode, por exemplo, ser preparado por reação de um
10 composto de nitrila da fórmula VI,



em que R^{4*} é hidrogênio ou metila com hidrazina (por exemplo como monoi-
drato) em um ácido carboxílico, por exemplo, ácido acético, e se requerido
um solvente adicional, por exemplo tolueno, preferivelmente em tempera-
turas na faixa de 0 a 110°C.

15 Um composto da fórmula VI pode, por exemplo, ser obtido a partir de um composto da fórmula VII,



por reação com formato de etila (R^{4*} = H) ou acetato de etila (R⁴ = metila)
em um solvente apropriado, tal como etanol absoluto e/ou tolueno, em tem-
peraturas elevadas, por exemplo na faixa de 30°C à temperatura de refluxo

da mistura reacional, na presença de alcoolato de metal de álcali, tal como metilato de sódio ou etilato de sódio.

Exemplos para a síntese de compostos da fórmula V podem ser derivados de WO 2005/070431.

5 Exemplos

Os seguintes exemplos ilustram a invenção sem limitar o escopo destes.

Temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que de outra maneira indicado, as reações ocorrem em TA.

10 O valores de R_f em TLC indicam a relação da distância movida por cada substância à distância movida pela frente de eluente. Valores de R_f para TLC são medidos em placas de TLC de 5 x 10 cm, sílica-gel F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Germany.

Condições de HPLC analíticas

15 Sistema 1: Gradiente linear 2-100% de CH₃CN (0,1% de TFA) e H₂O (0,1% de TFA) em 7min + 2min 100% de CH₃CN (0,1% de TFA); detecção em 215 nm, taxa de fluxo 1 mL/min a 30°C. Coluna: Nucleosil 100-3 C18HD (125 x 4mm)

Abreviações:

20	d	(dias)
	EtOAc	acetato de etila
	h	hora(s)
	HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
	mL	mililitro(s)
25	min	minuto(s)
	MS(ESI ⁺)	espectrometria de massa por eletrovaporização
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	R_f	relação de frentes em TLC
	TA	temperatura ambiente
30	TBME	terc. Butil metil éter
	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografia de camada fina

tRet tempo de retenção

UV Ultravioleta

Materiais de partida

5 Materiais de partida são preparados como descrito ou obtido a partir de fornecedores comerciais; no último caso, os fornecedores mencionados têm os seguintes endereços ou nomes completos:

ABCR = ABCR GmbH & Co., KG, Karlsruhe, Germany;

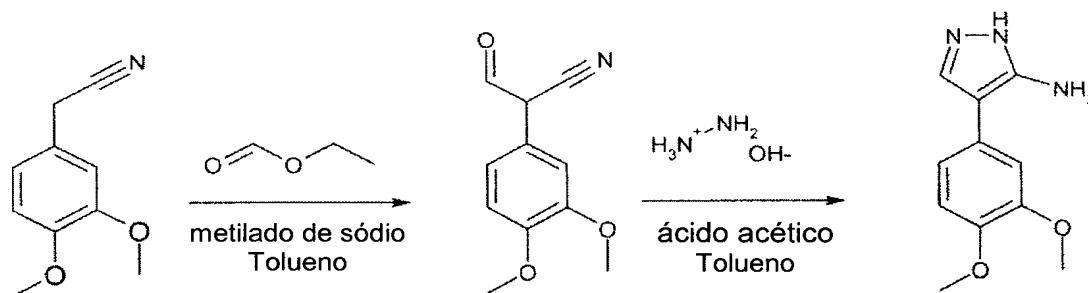
10 ACROS = ACROS Organics BVBA, Geel, Belgium; Albany Molecular Research, Inc. (corresponding to AMRI Fine Chemicals) Albany, New York, USA;

Aldrich = Sigma-Aldrich, Munich, Germany; Apin Chemicals. Ltd., Abingdon, Oxon, United Kingdom; ASTATECH, Inc., Bristol, PA, USA;

15 Fluka = Fluka and Riedel-de Haën, Buchs, Switzerland; Fluorochem Ltd., Derbyshire, UK.

Procedimento ilustrativo para a síntese de edutos, mostrado com a fórmula e edutos para 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina; detalhes veja WO2005070431):

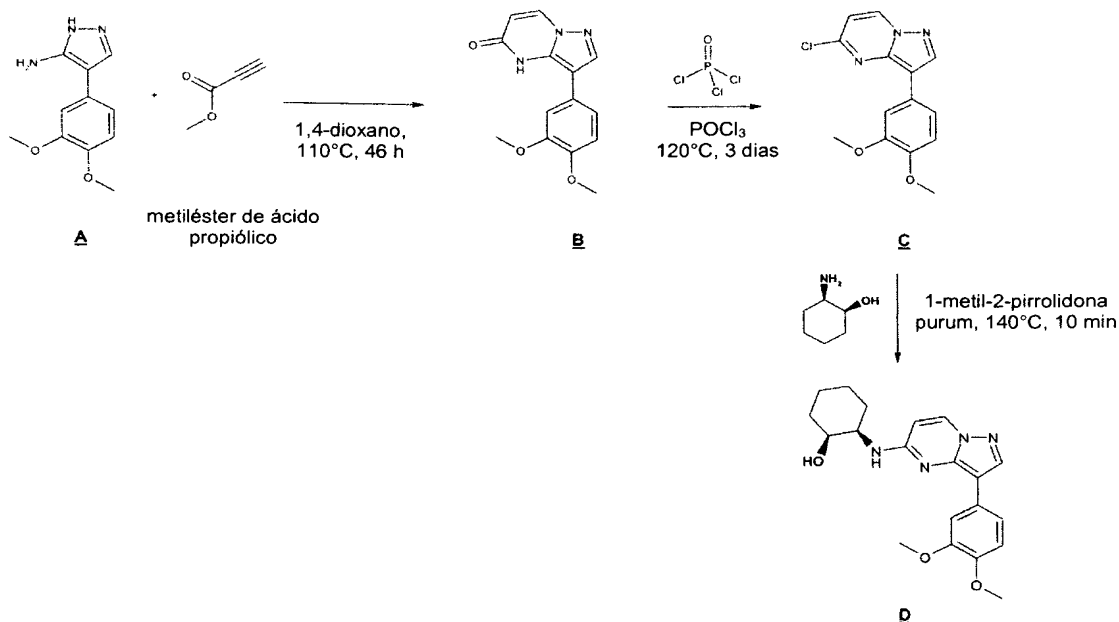
20 A síntese de 4-(3,4-Dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina pode ser obtida como descrito na técnica anterior (veja WO2005/070431). O seguinte esquema fornece como resumo curto:



(3,4-Dimetóxi-fenil)-acetonitrila

Esquema de síntese exemplares de outros intermediários e compostos finais para a síntese do composto título do Exemplo 1, (1S,2R)-2-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexanol (com
 25 outros substituintes, outros compostos da fórmula I estão analogamente dis-

poníveis):



Exemplo 1: (1S,2R)-2-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexanol:

5-Cloro-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (C) (25 mg; 0,086 mmol) e (como material de partida de amino) cis-2-aminociclohexanol HCl (ACROS, F26585) (125 mg; 1,09 mMol) são suspensos em NMP (0,5 mL) e agitados a 140°C durante 10 minutos a 300 W em um Otimizador Emri (forno de microonda de Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden). A mistura reacional é tratada com água (2 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de NaHCO₃ saturada, água, em seguida salmoura, e em seguida secadas (Na₂SO₄), e concentradas sob pressão reduzida. Purificação é feita por cromatografia em uma coluna 4 g Redisep® Sg-100 (Teledyne ISCO, Inc., Lincoln, Nebraska, USA) eluindo com CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 (v/v)), para obter o composto título como cristais beges: MS(ESI⁺):m/z = 369,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,33 minutos (Sistema 1).

Estágio 1.1: 3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona (B):

4-(3,4-Dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (veja WO2005070431) (10 g; 45,6 mMols) é suspenso em 1,4-dioxano e tratado em TA com metiléster de ácido propiônico (4,10 mL; 45,6 mMols). A mistura reacional é agi-

tada a 110°C (banho) durante 46 horas. Depois de resfriar em TA o produto precipitado é filtrado, lavado com 1,4-dioxano e secado para obter o composto título como um sólido branco. Composto título: MS(ESI⁺):m/z = 272,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 4,43 minutos (Sistema 1).

5 Estágio 1.2: 5-Cloro-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina:

3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona (B) (Exemplo 1; estágio 1.1) (1,0 g; 3,69 mMols) é suspenso em POCl₃ (17,2 mL; 184 mMols) e agitado durante 2 d a 120°C. Depois de resfriar em TA o solvente é removido sob pressão reduzida, o resíduo é absorvido em uma solução saturada de NaHCO₃ (70 mL) e extraído com EtOAc (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução saturada de NaHCO₃, água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), e concentrada sob pressão reduzida. Depois de agitar em dietil éter, e filtrar, o composto título é obtido como cristais marrons. Composto título: MS(ESI⁺):m/z = 290,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,53 minutos (Sistema 1).

Exemplo 2: Benzil éster de ácido trans-{4-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexil}-carbâmico:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, porém utilizando N-benziloxycarbonil-*trans*-1,4-ciclo-hexano-diamina (ASTATECH INC., 58107) como material de partida de amino. Composto Título: cristais brancos; MS(ESI⁺):m/z = 502,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 6,98 minutos (Sistema 1).

Exemplo 3: trans-4-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexanol:

25 O composto de título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando *trans*-4-aminociclo-hexanol (ACROS, 346680250; CAS Nr. 27489-62-9) como material de partida de amino. Composto Título: cristais beges; MS(ESI⁺):m/z = 369,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,01 minutos (Sistema 1).

Exemplo 4: [3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-(4-metóxi-fenil)-amina:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando p-anisidina (Fluka 10490) como material de partida de amino. Com-

posto Título: cristais amarelados; MS(ESI⁺):m/z = 377,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 6,62 minutos (Sistema 1).

Exemplo 5: *trans*-N-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-ciclo-hexano-1,4-diamina:

5 O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando *trans*-1,4-diamino-ciclo-hexano (Aldrich 33,998-9) como material de partida de amino. Composto Título: cristais amarelados; MS(ESI⁺):m/z = 368,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 4,68 minutos (Sistema 1).

Exemplo 6: Adamantan-1-il-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-amina:

O composto título é preparado como descrito no exemplo 1, utilizando 1-adamantilamina (Aldrich 13,857-6) como material de partida amino. Composto título: cristais amarelos luminosos; MS(ESI⁺):m/z = 405 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 7,85 minutos (Sistema 1).

15 Exemplo 7: *trans*-4-[[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino}-ciclo-hexanol:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando *trans*-4-metilamino-ciclo-hexanol como material de partida de amino. Composto título: cristais ligeiramente castanhos; MS(ESI⁺):m/z = 383,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,79 minutos (Sistema 1).

Estágio 7.1: *trans*-4-Metilamino-ciclo-hexanol

trans-4-hidroxíciclo-hexilcarbamato de terc-Butila (AMRI Fine Chemicals A00070) (215 mg; 1,00 mMol) é dissolvido em THF anidroso (10 mL). Sob uma atmosfera de argônio, LiAlH₄ (157 mg; 4,01 mMols) é adicionado porção a porção, lentamente a 0°C. Depois da remoção do banho de gelo, a mistura reacional é deixada chegar em TA, seguido por aquecimento a 70°C durante 15 horas. A mistura reacional é resfriada a 0°C seguido por adição gota a gota de 0,22 mL de THF/água(1:1). Depois disto, a mistura é tratada gota a gota com NaOH (0,4 mL de 4N de solução; 1,6 mmol) e água (0,65 mL). A mistura branca é filtrada, lavada com THF (25 mL) e livrada do solvente sob pressão reduzida para obter o composto título como cristais brancos. Composto título: MS(ESI⁺):m/z = 130,0 (M+H)⁺.

Exemplo 8: [3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-(3-morfolin-4-il-propil)-amina:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando 3-morfolino-propilamina (Aldrich 204-590-2) como material de partida de amino. Composto título: cristais ligeiramente laranja; MS(ESI⁺):m/z = 398,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 4,72 minutos (Sistema 1).

Exemplo 9: {1-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-dietil-amina:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando 4-dietilamino-piperidina (Fluorochem 021287) como material de partida de amino. Composto título: cristais ligeiramente castanhos; MS(ESI⁺):m/z = 410,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 4,97 minutos (Sistema 1).

Exemplo 10: cis-N-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,2-diamina:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando cis-1,2-diamino-ciclo-hexano (Fluka purum 32845) como material de partida amino. Composto título (mistura enantiomérica): sólido ligeiramente castanho; MS(ESI⁺):m/z = 368,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,02 minutos (Sistema 1).

Exemplo 11: 4-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-N-fenil-benzamida:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando 4-aminobenzanilida (Apin Chemicals Ltd, 228a) como material de partida de amino. Composto título: cristais amarelos; MS(ESI⁺):m/z = 466 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 6,81 minutos (Sistema 1).

Exemplo 12: N-(2-Dietilamino-etil)-4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-benzamida:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando procainamida HCl (Fluka 81664) como material de partida de amino. Composto título: cristais amarelos; MS(ESI⁺):m/z = 489,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,25 minutos (Sistema 1).

Exemplo 13: *trans*-{4-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexan-1-il}-metanol:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando *trans*-4-hidroximetil-ciclo-hexilamina como material de partida de amino (preparado como descrito em Schneider, Woldemar; Lehmann, Klaus., Tetrahedron Letters (1970), (49), 4285-8.). Composto título: cristais brancos; MS(ESI⁺):m/z = 383,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 5,71 minutos (Sistema 1).

Exemplo 14: [3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-quinolin-5-il-amina:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando 5-aminoquinolina (Fluka 07340) como material de partida de amino. Composto título: cristais beges; MS(ESI⁺):m/z = 398,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 4,99 minutos (Sistema 1).

Exemplo 15: (4-Cloro-3-metóxi-fenil)-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5a]pirimidin-5-il]-amina:

O composto título é preparado como descrito no exemplo 1, utilizando 2-cloro-5-amino-anisol (TCI C1774) como material de partida de amino: Composto Título: cristais amarelos escuros; MS(ESI⁺):m/z = 411,0 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 7,08 minutos (Sistema 1).

Exemplo 16: *trans*-4-[[N-[3-(3,4-Dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-N-metil-amino]-ciclo-hexan-1-il]-metanol

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando *trans*-(4-metilamino-ciclo-hexil)-metanol como material de partida de amino. Composto título: cristais amarelos luminosos; MS(ESI⁺):m/z = 397,1 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 6,13 minutos (Sistema 1).

Estágio 16.1: *trans*-(4-Metilamino-ciclo-hexil)-metanol

O composto título é preparado como descrito no exemplo 7; Estágio 7,1, utilizando *trans*-4-hidroximetilciclo-hexil-carbamato de terc-butila (Albany Molecular Research Inc. A00060) ao invés. Composto título: cristais brancos; MS(ESI⁺):m/z = 144,0 (M+H)⁺.

Exemplo 17: N-(2,4-Difluór-fenil)-4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a] piri-

midin-5-ilamino]-benzamida:

O composto título é preparado como descrito no Exemplo 1, utilizando (4-aminofenil)-N-(2,4-difluorofenil)-formamida (ABCR, MOE1879) como material de partida de amino. Composto título: cristais amarelos luminosos; MS(ESI⁺):m/z = 502 (M+H)⁺; HPLC: tRet = 6,81 minutos (Sistema 1).

Exemplo 18: Cápsulas macias

5000 cápsulas de gelatina macias, cada qual compreendendo como ingrediente ativo 0,05 g de um dos compostos da fórmula I mencionados nos Exemplos anteriores, são preparadas como segue:

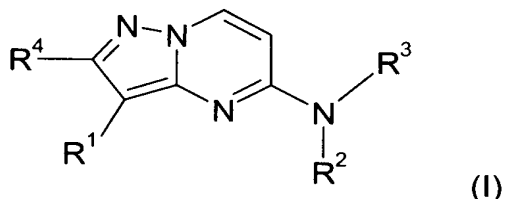
10 Composição

Ingrediente ativo	250 g
Lauroglicol	2 litros

15 Processo de preparação: o ingrediente ativo pulverizado é suspenso em Lauroglikol® (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) e moído em um pulverizador úmido para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3 µm. 0,419 g de porções da mistura são em seguida introduzidos em cápsulas de gelatina macias utilizando uma máquina de carga de cápsula.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I,



em que

5 R^1 é alquila não-substituída ou substituída, arila não-substituída ou substituída ou heterociclila não-substituída ou substituída,

R^2 é alquila não-substituída ou substituída, arila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída, bi- ou tricicloalquila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída ou acila,

10 R^3 é hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila, ou R^2 e R^3 juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I formam um anel de heterociclila saturado não-substituído ou substituído;

e

15 R^4 é hidrogênio, metila, flúor, cloro, trifluorometila, metóxi ou ciano,

com a condição que um composto da fórmula I em que R^1 é 4-clorofenila, R^2 é piridina-3-ilmetil, R^3 é hidrogênio e R^4 é hidrogênio como tal não está incluído,

20 ou um tautômero destes ou um N-óxido destes, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

25 R^1 é selecionado a partir de C_1 - C_7 -alquila, fenila, naftila, oxirani-la, azirinila, aziridinila, 1,2-oxatioanila, tienila, furanila, tetra-hidrofurila, piranila, tiopiranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolidinila, benzimi-

dazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila, tiomorfolinila, (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolinila, indolizinila, azepanila, diazepanila, especialmente 1,4-diazepanila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, deca-hidroquinolila, octa-hidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila, benzo[1,3]dioxol-5-ila e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila; onde cada um destes radicais é não-substituído ou substituído por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₁-alcóxi, C₁-C₇-alquila, fenóxi, pirazolila, triazolila, piperidino, piperazino, N-C₁-C₇-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxotiomorfolino e S,S-dioxotiomorfolino;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁-C₇-alquila, fenila, naftila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, adamantila; heterociclila selecionada a partir de oxiranila, azirinila, aziridinila, 1,2-oxatianoanila, tienila, furanila, tetra-hidrofurila, piranila, tiopiranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolidinila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila, tiomorfolinila, (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolinila, indolizinila, azepanila, diazepanila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, deca-hidroquinolila, octa-hidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidi-

nila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila, benzo[1,3]dioxol-5-ila e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila; benzoíla, naftoíla, fenilsulfonila, naftilsulfonila, heterocililcarbonila, heterocililsulfonila com heterociclila como exatamente definido, respectivamente, fórmula e C₂-C₇-alcanoíla; onde cada uma destas porções é não-substituída ou substituída por um ou mais, preferivelmente até três, porções independentemente selecionadas daquelas mencionadas acima para arila substituída, especialmente selecionada a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, N-mono - ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenila-C₁-C₇-alquil) aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilcarbonilamino, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono-ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo, pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino], e no caso de C₁-C₇-alquila substituída além de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxo-tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e piperazinila;

R³ é hidrogênio ou metila,

ou R² e R³ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I formam um anel de heterociclila saturado selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino e (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolino cada um dos quais é não-substituído ou substituído por um ou mais, especialmente até três, substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxicar-

bonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenila-C₁-C₇-alquil) aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono- ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo, pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino],

e

R⁴ é hidrogênio, metila, flúor ou trifluorometila;

ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmacêuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

3. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R¹ é selecionado a partir de fenila e naftila, onde cada um destes radicais não é substituído ou substituído por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁-C₁-alcóxi, C₁-C₇-alquila, fenóxi, pirazolila, triazolila, piperidino, piperazino, N-C₁-C₇-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxotiomorfolino e S,S-dioxotiomorfolino;

R² é uma porção não-substituída ou substituída selecionada a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, fenila, naftila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, adamantila; isoindolila, indolila, isoquinolila e quinolila onde cada uma destas porções é não-substituída ou substituída por um ou mais, preferivelmente até três, porções independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, amino-benzoilamino, C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, (fenila ou naftil)-C₁-C₇-alcoxicarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil) aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-

aminocarbonil e mono-ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo, pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila (por exemplo tiazol-5-ila), hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenil-aminocarbonila substituída por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino], e no caso de C₁-C₇-alquila substituída além de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxo-tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e piperazini-

R³ é hidrogênio ou metila;

ou R² e R³ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados na fórmula I formam um pirrolidino não-substituído ou substituído, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino e (S-oxo ou S,S-dioxo)-tiomorfolino cada um dos quais são não-substituídos ou substituídos por um ou mais, especialmente até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, amino- ou C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, halo, hidroxila, C₁-C₇-alcóxi, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquila e/ou hidroxil-C₁-C₇-alquil)-amino, benzoilamino, aminonobenzoilamino, C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, (fenil ou naftil)-C₁-C₇-alcoxycarbonilamino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou fenil-C₁-C₇-alquil)aminocarbonila, piridina-2-, -3- ou -4-ilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, tiazolilaminocarbonila, N-[N'-mono- ou N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquil]-aminocarbonila e mono- ou di-[C₁-C₇-alcóxi, halo, pirrolidino, piperidino, piperazino, tiazolila, hidroxil-C₁-C₇-alquilamino e/ou N'-mono- ou fenilcarbonilamino substituído por N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)-amino], e

R⁴ é hidrogênio ou metila;

ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

4. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em que

R¹ é di-C₁-C₇-alcóxi-fenila ou também selecionado a partir do grupo consistindo em 3-ou 4-(C₁-C₇-alcóxi)-4- ou 3-(C₁-C₇-alquil)-fenila, 3-ou 4-(C₁-C₇-alcóxi)-4 - ou 3-(fenóxi)-fenila, fenoxifenila, pirazol-1-il-fenila, 1,2,4-triazol-1-il-fenila e piperazinofenila; em que os substituintes de fenila estão

preferivelmente na posição meta e/ou para;

R^2 é morfolino- C_1 - C_7 -alquila, C_1 - C_7 -alcoxifenila, C_1 - C_7 -alcóxi-halo-fenila, benzoilamino-fenila, aminobenzoilamino-fenila, [N'-mono- ou N',N'-di-(C_1 - C_7 -alquil)-aminocarbonil]-fenila, fenilaminocarbonil-fenila, di-halo (especialmente diflúor)-fenilaminocarbonil-fenila, piridilaminocarbonil-fenila, C_1 - C_7 -alcoxifenilaminocarbonil-fenila, pirrolidinofenilaminocarbonil-fenila, piperidinofenilaminocarbonil-fenila, piperazinofenilaminocarbonil-fenila, [N'-mono- ou N',N'-di-(C_1 - C_7 -alquil)aminofenil-aminocar-bonil-fenila, N-(hidroxil- C_1 - C_7 -alquilaminofenil)-aminocarbonil-fenila, C_1 - C_7 -alquilciclo-hexila, hidroxil- C_1 - C_7 -alquil-ciclo-hexila, (C_1 - C_7 -alcóxi- C_1 - C_7 -alquil)-ciclo-hexila, (por exemplo 2-, 3- ou 4-)hidroxil-ciclo-hexila, C_1 - C_7 -alcoxiloexila, amino-ciclo-hexila, adamantanila, (C_1 - C_7 -alquilamino- C_1 - C_7 -alquil)-ciclo-hexila, benziloxicarbonil-amino-ciclo-hexila ou quinolila;

R^3 é hidrogênio ou metila;

ou R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio de ligação formam pirrolidino, piperidino ou piperazino cada um dos quais são não-substituídos ou substituídos por N-mono- ou N,N-di-(C_1 - C_7 -alquil)amino, e

R^4 é hidrogênio ou metila;

ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

5. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R^1 é di- C_1 - C_7 -alcóxi-fenila;

R^2 é morfolino- C_1 - C_7 -alquila, C_1 - C_7 -alcoxifenila, C_1 - C_7 -alcóxi-halo-fenila, benzoilamino-fenila, [N'-mono- ou N',N'-di-(C_1 - C_7 -alquil)-amino-carbonil]-fenila, [difluorofenil-aminocarbonil]-fenila C_1 - C_7 -alquilciclo-hexila, hidroxil- C_1 - C_7 -alquil-ciclo-hexila, hidroxil-ciclo-hexila, amino-ciclo-hexila, benziloxicarbonilamino-ciclo-hexila, adamantan-1-il ou quinolila;

R^3 é hidrogênio ou metila;

ou R^2 e R^3 juntamente com o nitrogênio de ligação formam piperidino que é não-substituído ou substituído por N-mono- ou N,N-di-(C_1 - C_7 -alquil)amino, e

R⁴ é hidrogênio,
ou um tautômero deste ou um N-óxido deste, ou um sal (preferível e farmaceuticamente aceitável), ou um hidrato ou solvato deste.

6. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir do grupo que consiste em compostos com os seguintes nomes:

cis-(1S,2R)-2-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexanol;

benzil éster de ácido *trans*-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexil}-carbâmico;

trans-4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexanol;

[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-(4-metóxi-fenil)-amina;

trans-N-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-ciclo-hexano-1,4-diamina;

adamantan-1-il-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-amina;

trans-4-{[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino}-ciclo-hexanol;

[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-(3-morfolin-4-il-propil)-amina;

{1-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-dietil-amina;

trans-(1S,2R)-N-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-ciclo-hexano-1,2-diamina;

4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-N-fenila-benzamida;

N-(2-dietilamino-etil)-4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-benzamida;

trans-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino]-ciclo-hexan-1-il}-metanol;

[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-quinolin-5-il-
amina;

(4-cloro-3-metóxi-fenil)-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5a] piri-
midin-5-il]-amina;

5 *trans*-4-[[N-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-N-
metil-amino]-ciclo-hexan-1-il]-metanol; e

N-(2,4-diflúor-fenil)-4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-5-ilamino]-benzamida;

um N-óxido destes, ou um sal (preferível e farmaceuticamente
10 aceitável), ou um hidrato ou solvato destes.

7. Composto da fórmula I, um N-óxido deste, um tautômero des-
te e/ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer
uma dentre as reivindicações 1 a 6 para uso no tratamento, incluindo trata-
mento profilático, de um animal de sangue quente, especialmente um hu-
15 mano.

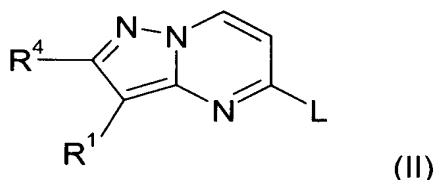
8. Composto da fórmula I, um N-óxido deste, um tautômero des-
te e/ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindi-
cação 7, onde o uso é contra uma ou mais doenças selecionadas a partir do
grupo consistindo em doenças proliferativas, inflamatórias, doenças alérgi-
cas, doenças das vias aéreas obstrutiva, e distúrbios geralmente ocorrendo
20 com relação ao transplante, especialmente uma ou mais doenças que res-
pondem a uma inibição de cinases da família de proteína cinase relacionada
a PI3-cinase, especialmente lipídeo cinases e/ou PI3 cinase (PI3K) e/ou
mTOR e/ou DNA proteína cinase e/ou ATM e/ou ATR e/ou atividade hSMG-1.

25 9. Preparação farmacêutica, compreendendo um composto da
fórmula I, um N-óxido desta, um tautômero desta e/ou um sal farmaceutica-
mente aceitável desta, como definido em qualquer uma dentre as reivindica-
ções 1 a 8, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

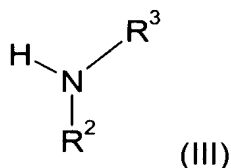
10. Método ou processo para a fabricação de uma preparação
30 farmacêutica, compreendendo mistura um composto da fórmula I, um N-
óxido deste, um tautômero deste e/ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste, como definido em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 8, com

pelo menos um material de veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Processo para a fabricação de um composto como definido em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 6, compreendendo reagir um grupo de saída transportando composto da fórmula II,



5 em que R^1 e R^4 são como definido para um composto da fórmula I em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 6 e L é um grupo de saída, com um composto de amino da fórmula III,



em que R^2 e R^3 são como definido para um composto da fórmula I em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 6,

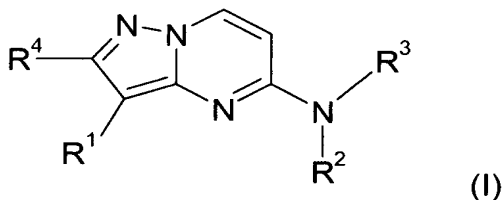
10 onde nos grupos funcionais de reação nos materiais de partida podem estar presentes na forma protegida e nos compostos obteníveis da fórmula I levando um ou mais grupos de proteção tais grupos de proteção são removidos;

15 e, se desejado, um composto da fórmula I obtenível de acordo com a reação produzida acima é convertido em um composto diferente da fórmula I, um sal obtenível de um composto da fórmula I é convertido em um sal diferente deste, um composto livre obtenível da fórmula I é convertido em um sal deste, e/ou um isômero obtenível de um composto da fórmula I é separado de um ou mais isômeros obteníveis diferentes da fórmula I.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PIRAZOLOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE PI3K LIPÍDEO CINASE"**.

5 A presente invenção refere-se a novos - pelo menos pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3,5-dissubstituídas da fórmula I,



em que os símbolos R¹ a R⁴ são como definido na especificação, tautômeros deste ou N-óxidos deste, ou sal (preferível e farmacologicamente aceitável) deste, ou hidrato ou solvatos deste, bem como para modalidades relacionadas. Os compostos são úteis entre outros como inibidores de proteína cinase, e desse modo por exemplo, úteis no tratamento de doenças que respondem a uma inibição de cinases da família de proteína cinase relacionada a PI3 cinase, especialmente lipídeo cinases e/ou PI3 cinase (PI3K) e/ou mTOR e/ou DNA proteína cinase e/ou ATM e/ou ATR e/ou hSMG-1.

10