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

(11) PI 1004899-5 B1

(22) Data do Depósito: 08/01/2010

(45) Data de Concessão: 18/08/2020

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE FOSFOINOSITIDA 3-QUINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: A61K 31/535.

(30) Prioridade Unionista: 08/01/2009 US 61/143,271; 24/04/2009 US 61/172,580.

(73) Titular(es): CURIS, INC..

(72) Inventor(es): XIONG CAI; HAIXIAO ZHAI; CHENG - JUNG LAI; CHANGGENG QIAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2010020495 de 08/01/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/080996 de 15/07/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/07/2011

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO O presente pedido se refere a deazapurinas, tienopirimidinas e furopirimidinas com derivados à base de metade de ligação a zinco e seu uso no tratamento de doenças e distúrbios relacionados a fosfoinositida 3-quinase, tal como câncer. O presente pedido ainda se refere ao tratamento de distúrbios e doenças relativos a histona deacetilase com respeito a ambos histona deacetilase e fosfoinositida 3-quinase.

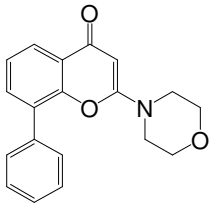
"COMPOSTO INIBIDOR DE FOSFOINOSITIDA 3-QUINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO"

Antecedentes da invenção

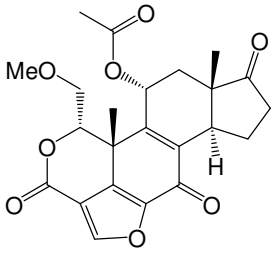
[001] Fosfoinositidas (PIs), que são derivados fosforilados de fosfatidilinositol, são essenciais em células eucarióticas, processos nucleares de regulação, dinâmicas de citoesqueleto, tráfico de membrana e sinalização. Dentre sãs enzimas envolvidas no metabolismo PI, PI3-quinases (PI3K) atraíram atenção especial devido às suas propriedades oncogênicas e potencial como alvos de droga. Fosfatidilinositols fosforilados de PI3-quinases ou PÉ na posição 3 do anel inositol (Lindmo et. al. Journal of Cell Science 119, 605-614, 2006). Os fosfolipídios 3-fosforilados gerados pela atividade de PI3K se ligam ao domínio de homologia de pleckstrina (PH) de proteína quinase B (PKB), causando translocação de PKB para a membrana celular e fosforilação subseqüente de PKB. PKB fosforilado inibe a proteína de indução de, tais como FKHR, Bad, Caspases, e acredita-se que desempenha um papel importante na progressão do câncer. Os PI3Ks são divididos em classes I-III, e a Classe I é ainda subclassificados em classes Ia e Ib. Entre estas isoformas, acredita-se que as enzimas de classe Ia desempenham o papel mais importante na proliferação das células em resposta à ativação do percurso de fator de crescimento- tirosina quinase (Hayakawa et. al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 6847-6858, 2006). Três mutações freqüentes no câncer ativam constitutivamente PI3Kα e, quando expressas em células, levam à transformação oncogênica e ativação crônica a jusante por moléculas de sinalização, tais como PKB, S6K e 4E bp1 que são comumente vistas em células

cancerosas. (Etapahens et. al., *Current Opinion in Pharmacology*, 5(4)357–365, 2005). Como tal, PI3-quinases são alvos atraentes para o tratamento de doenças proliferativas.

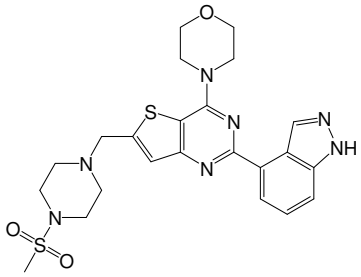
[002] Existem vários inibidores conhecidos de PI3-quinase incluindo Wortmannin e LY294002. Embora wortmannin seja um potente inibidor de PI3K com baixo valor de IC_{50} nanomolar, este possui baixa atividade anti-tumor in vivo. (Hayakawa et al, Bioorg Med Chem 14(20), 6847–6858 (2006)). Recentemente, um grupo de compostos de quinazolina substituído por morfolina, piridopirimidina e tienopirimidina foram reportados como sendo eficazes na inibição de PI3quinase p110α. (Hayakawa, 6847–6858). Dosagem oral de um composto de tienopirimidina substituído por morfolina (GDC-0941) apresentou supressão de tumor em xenoenxertos de glioblastomas *in vivo*. (Folkes et. al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 5522–5532, 2008). As seguintes publicações descrevem uma série de inibidores de PI3-Quinase à base de tienopirimidina, piridopirimidina e quinazolina: WO 2008/073785; WO 2008/070740; WO 2007/127183; Publicação de Patente dos Estados Unidos 20080242665.



LY294002



Wortmannin



GDC-0941

[003] Acetilação de histona é uma modificação reversível, com desacetilação sendo catalizada por uma família de enzimas denominadas histona deacetilases (HDACs). HDAC's são representadas por 18 genes em seres humanos e são divididas

em quatro classes distintas (*J Mol Biol*, 2004, 338:1, 17-31). HDAC's da classe I de mamíferos (HDAC1-3, e HDAC8) são relacionadas a cepas RPD3 HDAC, classe 2 (HDAC4-7, HDAC9 and HDAC10) relacionadas a cepas HDA1, classe 4 (HDAC11), e Classe 3 (uma classe distinta englobando as sirtuínas que são relacionadas à cepa Sir2).

[004] Csordas, *Biochem. J.*, 1990, 286: 23-38 ensina que histonas são sujeitas à acetilação pós-translacional dos grupos ε-amino de resíduos de lisina N-terminal, uma reação que é catalisada por histona acetil transferase (HAT1). Acetilação neutraliza a carga positive da cadeia lateral e lisina, e acredita-se que impacte a estrutura de cromatina. De fato, o accesso de fatores de transcrição a modelos de cromatina é intensificado por hiperacetilação de histona, e enriquecimento em histona subacetilada H4 foi descoberto em regiões de silêncio transcricionais do genoma (Taunton *et al.*, *Science*, 1996, 272:408-411). No caso de genes supressores de tumor, o silêncio transcricional devido à modificação de histona pode levar à transformação oncogênica e câncer.

[005] Várias classes de inibidores de HDAC atualmente estão sendo avaliadas por pesquisadores clínicos. Exemplos incluem derivados do ácido hidroxâmico, ácido hidroxâmico de suberoilanilida (SAHA), PXD101 e LAQ824, estão atualmente em desenvolvimento clínico. Na classe de benzamida de inibidores de HDAC, MS-275, MGCD0103 e CI-994 têm alcançado ensaios clínicos. Mourne *et al*. (Abstract #4725, AACR 2005), demonstram que a modificação de tiofenil de benzamidas melhoram significativamente a atividade inibitória de HDAC contra HDAC1.

[006] Alvo mamífero de rapamicina (mTOR) uma proteína de sinalização que é a jusante de múltiplas vias de sinalização, incluindo a via PI3K/AkT. Sinalização celular através da mTOR controla uma variedade de respostas celulares, incluindo respostas aos nutrientes e fatores de crescimento. Inibidores de mTOR estão atualmente em uso clínico para a prevenção de rejeição a transplante. No entanto, a capacidade desses compostos para encolher tumores sugere seu uso potencial como agentes anti-câncer. O efeito de inibidores de mTOR em células de câncer pode surgir da inibição da via PI3/Akt. A inibição de mTOR também reduz os níveis de VEGF, resultando em um efeito antiangiogênico que também pode contribuir para redução do tumor. Pesquisas recentes sugerem que a inibição de vários alvos na via PI3K/AkT proporciona maior atividade anticancerígena. Assim, compostos que inibem tanto PI3K e mTOR são desejáveis.

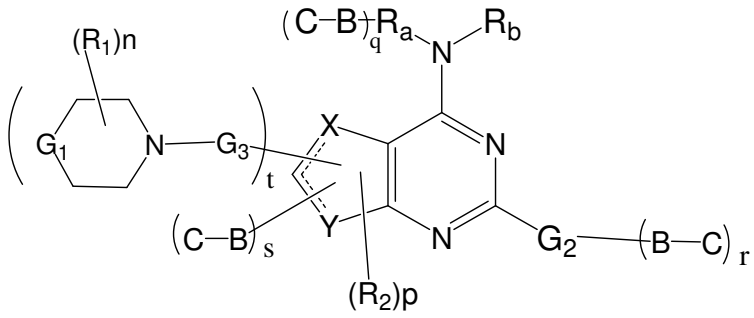
[007] Certos cânceres têm sido efetivamente tratados com uma abordagem combinatória; no entanto, os regimes de tratamento usando um coquetel de drogas citotóxicas são muitas vezes limitados pela toxicidade limitante da dose e interações medicamentosas. Avanços mais recentes com drogas molecularmente alvo têm fornecido novas abordagens para o tratamento combinado de câncer, permitindo que múltiplos agentes alvo sejam usados simultaneamente, ou a combinação destas novas terapias com quimioterápicos ou radioterapia padrão para melhorar o resultado sem alcance das toxicidades limitantes de dose. No entanto, a capacidade de usar tais combinações, atualmente, é limitada a drogas que mostram propriedades farmacológicas e farmacodinâmicas compatíveis. Além disso, os requisitos regulamentares para demonstrar a

segurança e eficácia de terapias de combinação podem ser mais caros e demorados do que ensaios correspondentes de agente único. Uma vez aprovadas, as estratégias de combinação também podem ser associadas com o aumento dos custos para os pacientes, bem como diminuição do cumprimento do paciente aos paradigmas de dosagem mais intrincados necessários.

Sumário da invenção

[008] A presente invenção se refere a deazapurinas, tienopirimidinas e furopirimidinas com derivados à base de metade de ligação a zinco e seu uso no tratamento de doenças e distúrbios relacionados a PI3K, tais como câncer. Os compostos da presente invenção podem adicionalmente atuar como inibidores de HDAC ou metalloproteinase matriz (MMP) em virtude de sua capacidade de se ligar a íons de zinco. Surpreendentemente, estes compostos são ativos em múltiplos alvos terapêuticos e são eficazes para tratamento de distúrbio. Além disso, em alguns casos, foi mais surpreendentemente descoberto que os compostos aumentarama atividade quando comparados às atividades de combinações de moléculas separadas individualmento tendo atividade de PI3-Quinase e HDAC. E outras palavras, a combinação de inibidores de PI3-quinases e HDAC em uma molécula simples pode prover efeito sinérgico quando comparado a PI3-quinases. Em outra modalidade, certos compostos da presente invenção também inibem mTor além de possuírem atividade PI3-Quinase e HDAC.

[009] Desta forma, um aspecto da presente invenção prevê um composto tendo a Fórmula geral (I):



(Fórmula I)

[010] ou um isômero geométrico, enantiômero, diastereômero, racemato, sal farmaceuticamente aceitável ou prodroga do mesmo,

[011] em que ⋯ representa uma ligação simples ou dupla;

[012] q, r e s são independentemente 0 ou 1, em que pelo menos um de q, r e s é 1; preferivelmente, um de q, r e s é 1 e o restante é 0;

[013] n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[014] p é 0, 1 ou 2, preferivelmente 0 ou 1;

[015] t é 0 ou 1; preferivelmente, quando s é 1, t é 0;

[016] X e Y são independentemente CR_1, $N(R_8)$, S ou O; em que quando um de X e Y é CR_1, o outro é $N(R_8)$, S ou O; preferivelmente X é S e Y é CR_1;

[017] G_1 é CR_1, S, O, NR_{10} ou $NS(O)_2R_{10}$;

[018] G_2 é aril substituído ou insubstituído, heteroaril substituído ou insubstituído ou heterocíclico substituído ou insubstituído;

[019] G_3 é C_1–C_8 alquil substituído ou insubstituído, C_2–C_8 alquenil substituído ou insubstituído ou C_2–C_8 alquinil substituído ou insubstituído;

[020] cada R_8 é independentemente hidrogênio, acil, alifático ou alifático substituído;

[021] cada R_1 e R_2 está ausente ou é independentemente selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, sulfonil, acil,

alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído;

[022] R_a é opcionalmente alquil substituído, opcionalmente aril substituído ou opcionalmente heteroaril substituído;

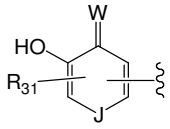
[023] R_b é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído;

[024] ou R_a e R_b, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados, formam um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

[025] R_{10} é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, sulfonil, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído; preferivelmente R_{10} é hidrogênio, acil, alifático ou alifático substituído;

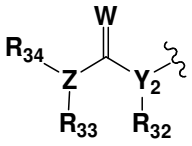
[026] B é um ligante; e

[027] C é selecionado de:

(a) 

;

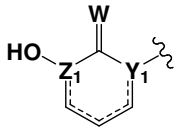
onde W é O ou S; J é O, NH ou NCH_3; e R_{31} é hidrogênio ou alquil inferior;

(b) 

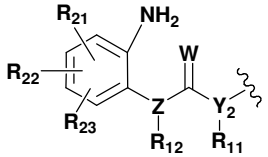
;

[028] onde W é O ou S; Y_2 está ausente, N ou CH; Z é N ou CH; R_{32} e R_{34} são independentemente hidrogênio, hidróxi, grupo alifático, contanto que se R_{32} e R_{34} estão ambos presentes, um de

R_{32} ou R_{34} deve ser hidróxi e se Y_2 está ausente, R_{34} deve ser hidróxi; e R_{33} é hidrogênio ou grupo alifático;

(c)  ;

[029] onde W é O ou S; Y_1 e Z_1 são independentemente N, C ou CH; e

(d)  ;

[030] onde Z, Y_2, e W são como definidos anteriormente; R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alifático; R_{21}, R_{22} e R_{23} são independentemente selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, sulfonil, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído.

[031] Em outra modalidade, cada R_1 e R_2 é independentemente ausente, hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, sulfonil, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído; arilalquil, arilalquil substituído, heteroarilalquil, heteroarilalquil substituído, heterociclilalquil ou heterociclilalquil substituído.

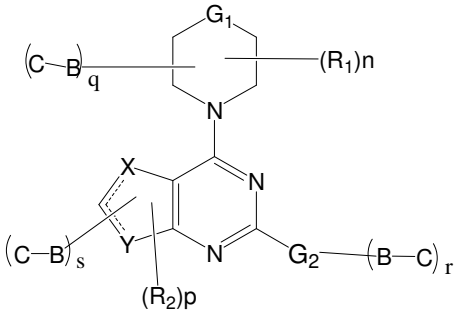
[032] Em outro aspecto da invenção, fornece métodos de inibição de atividade de PI3 quinase, pelo contato de uma PI3 quinase com uma quantidade de inibidor eficaz de um composto de Fórmula I, ou um estereoisômero, isômero geométrico, tautômero, solvato, metabólito, ou sal farmaceuticamente aceitável ou

prodroga do mesmo.

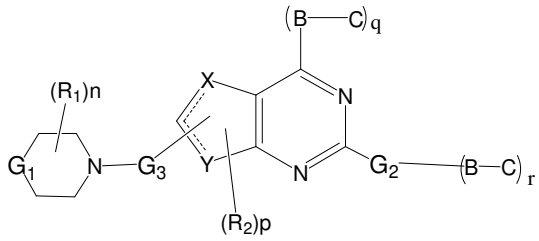
Descrição detalhada da invenção

[033] Em uma primeira modalidade dos compostos da presente invenção estão compostos representados pela fórmula (I) como ilustrada acima, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis, prodrogas e solvatos dos mesmos.

[034] Em uma modalidade, os compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula (II) ou Fórmula (III), ou um isômero geométrico, enantiômero, diastereômero, racemato, sal farmaceuticamente aceitável ou prodroga do mesmo:



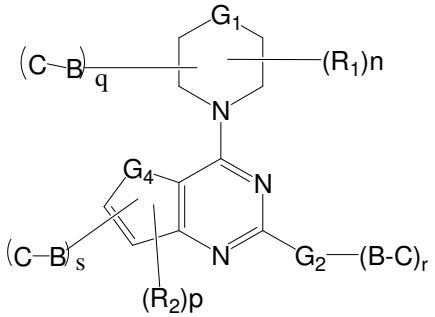
(II)



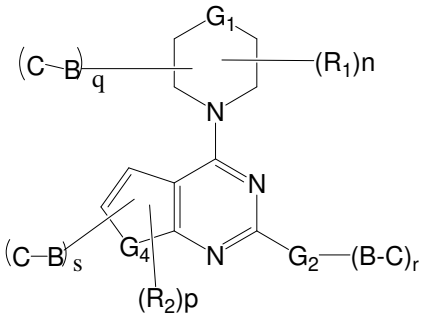
(III),

[035] em que ┈┈ representa uma ligação simples ou dupla e G_1, G_2, G_3, R_1, R_2, X, Y, n, p, q, r, s, B e C são como definidos acima. Preferivelmente, na Fórmula (III), q é 1 e r é 0.

[036] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção, estão compostos representados pelas fórmulas (IV) e (V) como ilustradas acima, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e prodrogas dos mesmos:



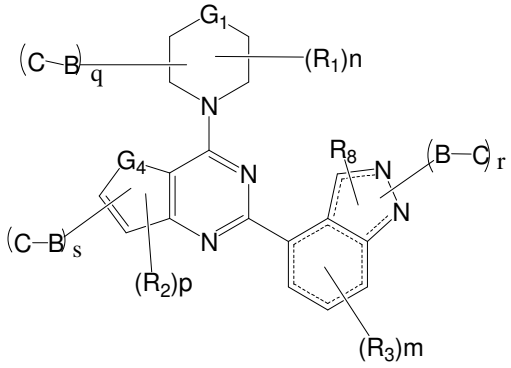
(Fórmula IV)



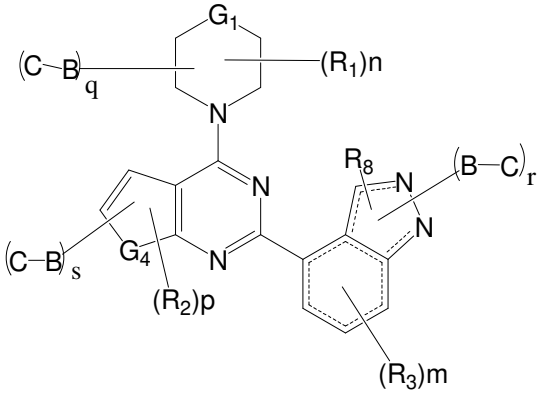
(Fórmula V)

[037] em que ═══ representa uma ligação simples ou dupla; G_1, G_2, R_1, R_2, R_8, n, p, q, r, s, B e C são como definidos acima; e G_4 é NR_8, S ou O, preferivelmente S. Preferivelmente G_1 é O.

[038] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção, estão compostos representados pela fórmula (VI) ou (VII) como ilustrado acima, e os isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e prodrogas dos mesmos:



(Fórmula VI)

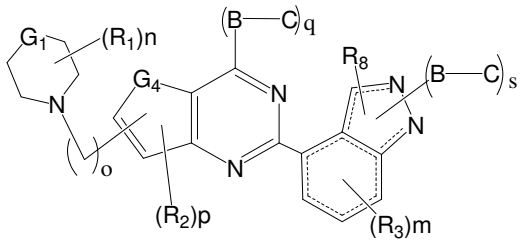


(Fórmula VII)

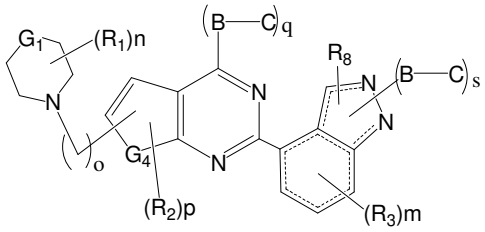
[039] em que ═══ representa uma ligação simples ou dupla; G_1, G_4, R_1, R_2, R_8, n, p, q, r, s, B e C são como definidos acima; m is 0, 1, 2 or 3; m is 0, 1, 2 or 3; e R_3 é selecionado de ausente, hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, sulfonil, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril

substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído.

[040] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção, estão compostos representados pelas fórmulas (VIII) e (IX) como ilustradas acima, ou os isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e prodrogas dos mesmos:



(Fórmula VIII)



(Fórmula IX)

[041] em que ┈┈ representa uma ligação simples ou dupla; G_1, G_4, R_1, R_2, R_3, R_8, n, m, p, q, , s, B e C são como definidos acima; e o é 1, 2, 3 ou 4.

[042] Em modalidades preferidas dos compostos de Fórmulas I, II, IV, V, VI e VII, q e r são 0 e s é 1. Em outra modalidade preferida q é 1 enquanto r e s são 0. Em outra modalidade preferida, q e s são 0 e r é 1.

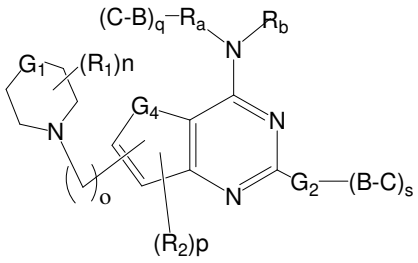
[043] Em modalidades preferidas dos compostos de Fórmula III, r é 0 e q é 1.

[044] Em modalidades preferidas dos compostos de Fórmulas VIII e IX, q é 1 e s é 0.

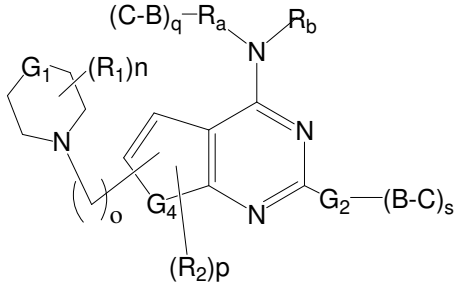
[045] Em uma modalidade preferida, B é um C_1–C_8 alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, NR_8 ou –CONH–, C é –C(O)N(H)OH, e G_1 é –O. Em outra modalidade preferida, B é um C_1–C_8 alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, NR_8 ou –CONH–, C é –C(O)N(H)OH, e G_1 é $-NS(O)_2CH_3$. Em outra modalidade preferida, B é um aril, heteroaril, C_1–C_{10}–alquilaril, grupo C_1–C_{10}–

alquilheteroaril, C_1-C_{10}-alquilheterociclilaril, C_1-C_{10}-alquilheterociclilheteroaril, C_1-C_{10}-alquilheterociclilaril-C_1-C_{10}-alquil, ou grupo C_1-C_{10}-alquilheterociclilheteroaril-C_1-C_{10}-alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, NR_8 ou –CONH–, e G_1 é –O ou $-NS(O)_2CH_3$.

[046] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula (X) e (XI) conforme ilustrado abaixo, ou os isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



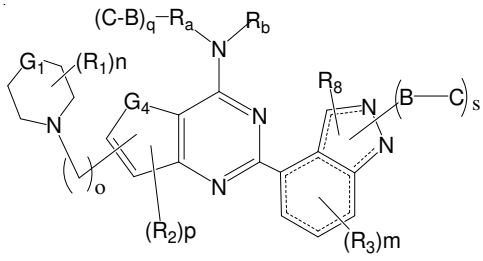
(Fórmula X)



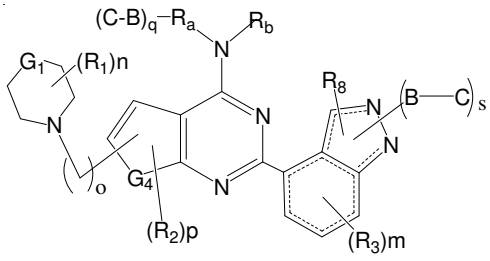
(Fórmula XI)

[047] em que ═══ representa uma ligação simples ou dupla; G_1, G_2, G_4, R_a, R_b, R_1, R_2, n, p, q, s, B e C são como definidos acima; e o é 1, 2, 3 ou 4. Em modalidades preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indolil, indazolil, piridopirrolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil ou benzimidazolil opcionalmente substituídos.

[048] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção estão compostos representados pela fórmula (XII) e (XIII) conforme ilustrado abaixo, ou os isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



(Fórmula XII)

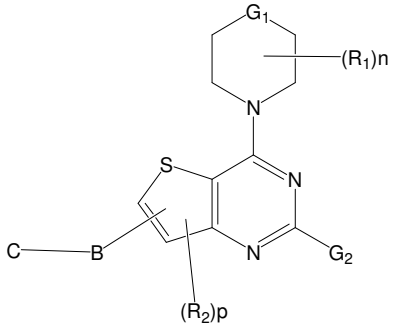


(Fórmula XIII)

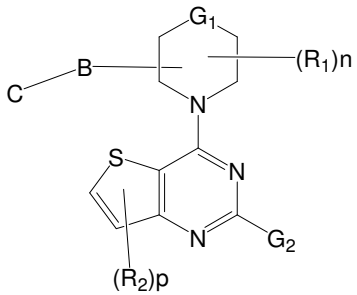
[049] em que ═══ representa uma ligação simples ou dupla; G_1, G_4, R_a, R_b, R_1, R_2, R_3, R_8, n, p, q, r, s, B e C são como definidos acima; m é 0, 1, 2 ou 3; e o é 1, 2, 3 ou 4.

[050] Em uma modalidade preferida dos compostos de Fórmulas X-XIII, q é 0 e s é 1. Em outra modalidade preferida, q é 1 e s é 0. Em uma modalidade preferida, B é um C_1-C_8 alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, NR_8 ou –CONH–, C é –C(O)N(H)OH, e G_1 é –O. Em outra modalidade preferida, B é um C_1-C_8 alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, NR_8 ou –CONH–, C é –C(O)N(H)OH, e G_1 é $-NS(O)_2CH_3$.

[051] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção estão compostos representados pela fórmula XIV e XV conforme ilustrado abaixo, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



(Fórmula XIV)

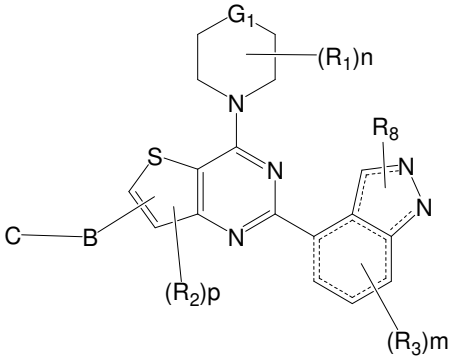


(Fórmula XV)

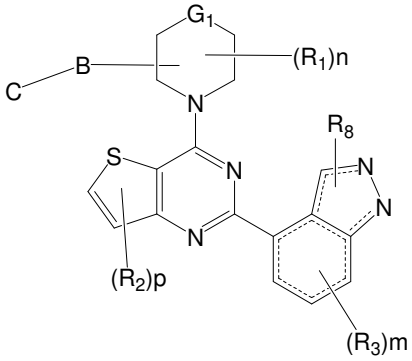
[052] em que G_1, G_2, n, p, B, C, R_1 e R_2 são como definidos acima. Em modalidades preferidas, G_2 é fenil,

piridil, pirimidil, indolil, indazolil, piridopirrolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil ou benzimidazolil opcionalmente substituídos.

[053] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção estão compostos representados pela fórmula XVI e XVII conforme ilustrado abaixo, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



(XVI)



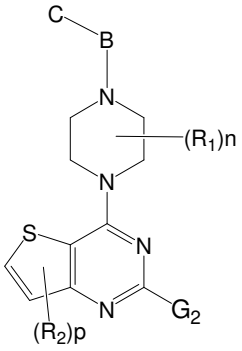
(XVII)

[054] em que G_1, n, m, p, B, C, R_1, R_2, R_3 e R_8 são como definidos acima.

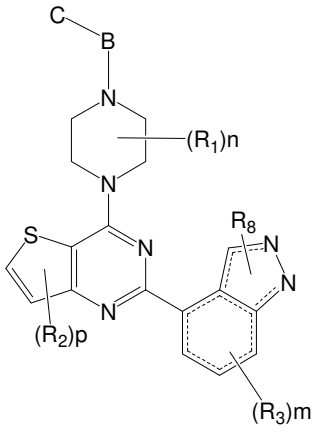
[055] Uma modalidade preferida dos compostos de Fórmulas IX-XVII é onde B é um C_1-C_8 alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, $N(R_8)$, -CONH-, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, grupos heterocíclico ou heterocíclico substituído, C é -C(O)N(H)OH, e G_1 é O. Outra modalidade preferida é onde B é um C_1-C_8 alquil onde um ou mais CH_2 pode ser opcionalmente substituído por O, S, SO_2, NR_8, -CONH-, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, grupos heterocíclico ou heterocíclico substituído, C é -C(O)N(H)OH, e G_1 é $-NS(O)_2CH_3$.

[056] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula XVIII ou

Fórmula XIX, conforme ilustrado abaixo, ou os isômeros geométrios, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas do mesmo:



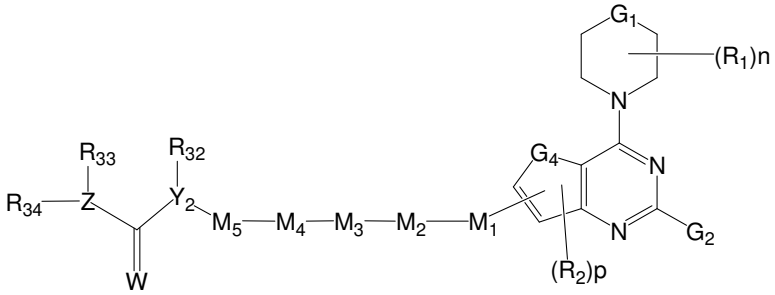
(XVIII)



(XIX)

[057] em que n, m, p, B, C, R_1, R_2, R_3, e R_8 são como definidos acima.

[058] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula XX conforme ilustrado abaixo, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:

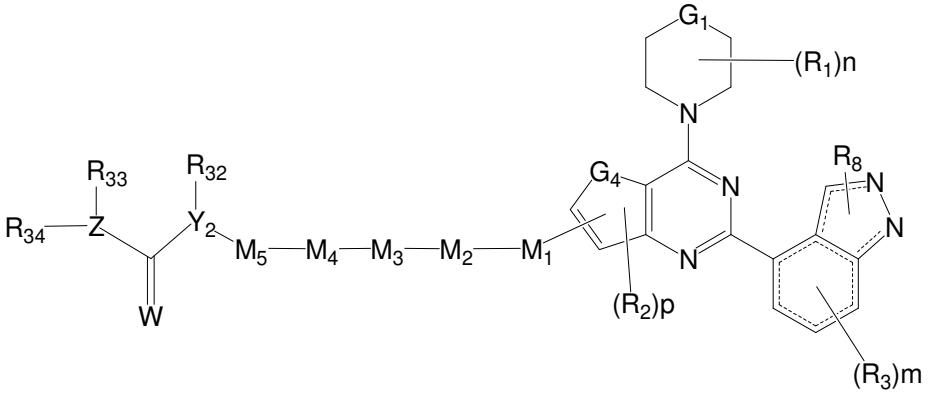


(Fórmula XX)

[059] em que n, p, Y_2, W, Z, G_1, G_4, G_2, R_1, R_2, R_3, R_{32}, R_{33} e R_{34} são como definidos acima; M_1 está ausente, O, S, NR_8, C_1–C_6 alquil, , C_2–C_6 alquenil, C_2–C_6 alquinil, aril, heteroaril, heterocíclico, SO, SO_2 or C=O; M_2 está ausente, C_1–C_6 alquil, O, NR_8, heterocíclico, aril, heteroaril, ou C=O; M_3 está ausente, O, NR_8, S, SO, SO_2, CO, C_1–C_6 alquil, C_2–C_6

alquenil, C_2–C_6 alquinil, aril, heteroaril, ou heterocíclico; M_4 está ausente, O, NR_8, heteroaril, heterocíclico ou aril; e M_5 está ausente, C_1–C_8 alquil, C_2–C_8 alquenil, C_2–C_8alquinil, heteroaril, heterocíclico ou aril. Em modalidades preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indolil, indazolil, piridopirrolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil ou benzoimidazolil opcionalmente substituídos. Em modalidades mais preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indazolil, pirrolil ou benzimidazolil opcionalmente substituído.

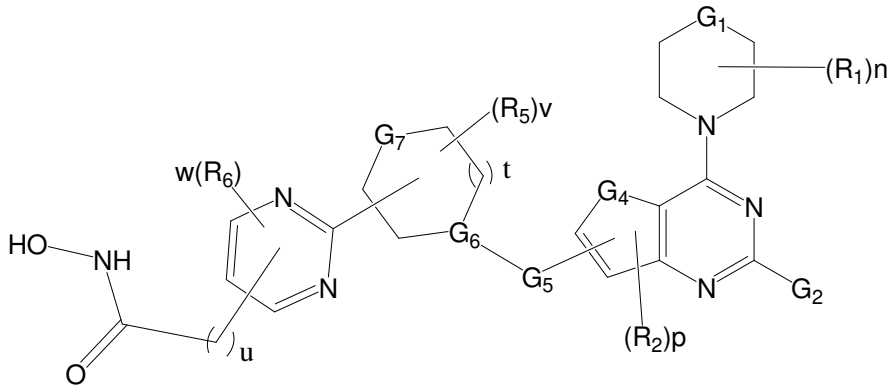
[060] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula (XXI) conforme ilustrado abaixo, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



(Fórmula XXI)

[061] em que n, m, p, Y_2, W, Z, G_1, G_4, R_1, R_2, R_3, R_8, R_{32}, R_{33}, R_{34} e M_1–M_5 são como definidos acima.

[062] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula (XXII) conforme ilustrado abaixo, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



(Fórmula XXII)

[063] em que G_1, G_2, G_4, n, p, R_1, R_2 e R_3 são como definidos acima; t, v e w são independentemente 0, 1, 2 ou 3; u é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8; G_5 está ausente, C_1–C_8 alquil ou um C_1–C_8 alquil interrompido por um ou maé O, S, S(O), SO_2, $N(R_8)$, ou C(O); preferivelmente G_5 é $-N(R_8)-C_1-C_4$–alquil, t é 1 e u é 0;

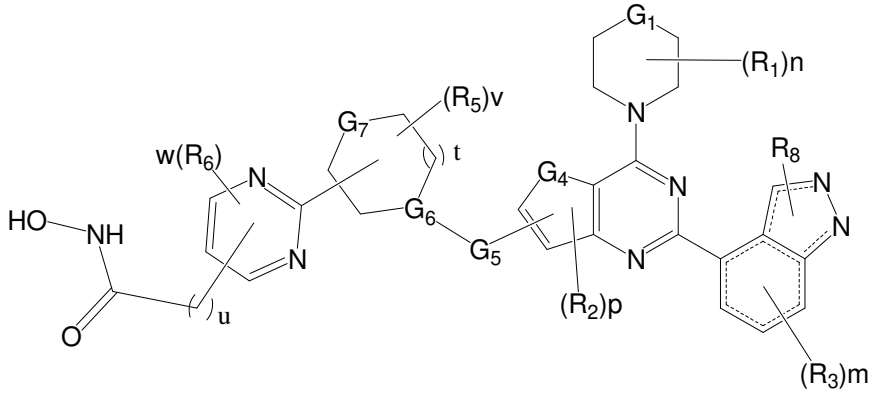
[064] G_6 é selecionado de CR_1 ou NR_8, em que R_1 e R_8 são como definidos acima;

[065] G_7 é selecionado de $-CR_1$, $-NR_8$, S ou O, em que R_1 e R_8 são como definidos acima; ou

[066] G_7 é selecionado de $-C(R_1)_2$, e –N; R_5 e R_6 são independentemente selecionados de ausente, hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, sulfonil, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído. Em modalidades preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indolil, indazolil, piridopirrolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil or benzimidazolil opcionalmente substituído. Em modalidades mais preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indazolil, pirrolil ou benzimidazolil opcionalmente substituído. Preferivelmente, quando G_7 é CR_1

ou N, o anel pirimidina é diretamente ligado a G_7.

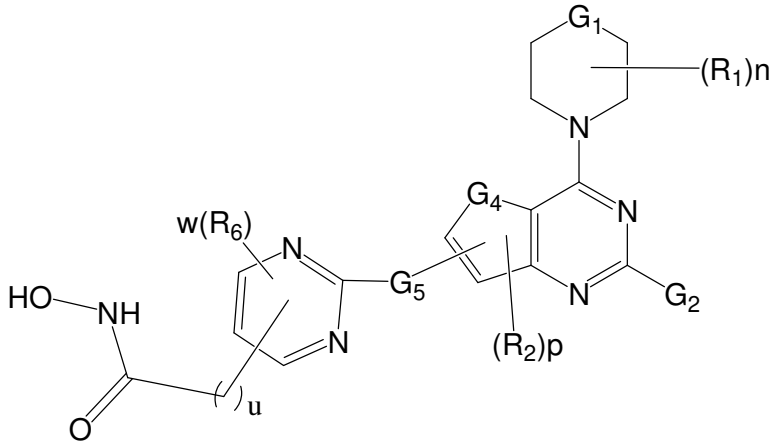
[067] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula XXIII conforme ilustrado abaixo, ou seus isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas dos mesmos:



(Fórmula XXIII)

[068] em que G_1, G_4, n, m, p, R_1, R_2, R_3, R_8, t, v, w, u, G_5, G_6, e G_7 são como definidos acima.

[069] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula (XXIV) conforme ilustrado abaixo, ou os isômeros geométrios, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou prodrogas do mesmo:

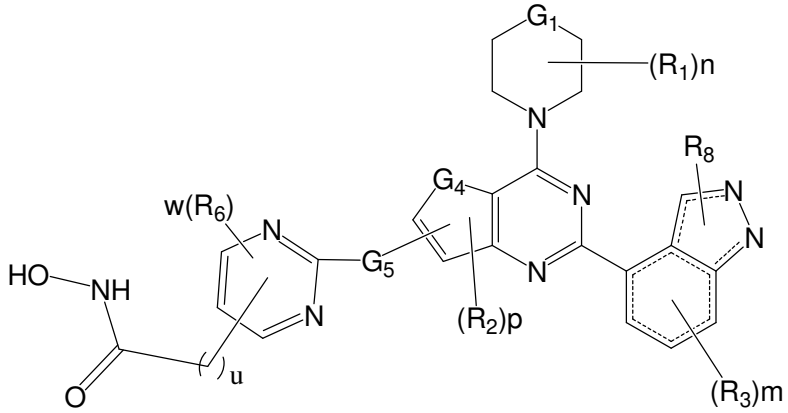


(Fórmula XXIV)

[070] em que G_1, G_2, G_4, G_5, n, p, w, u, R_1, R_2, R_3 e R_6

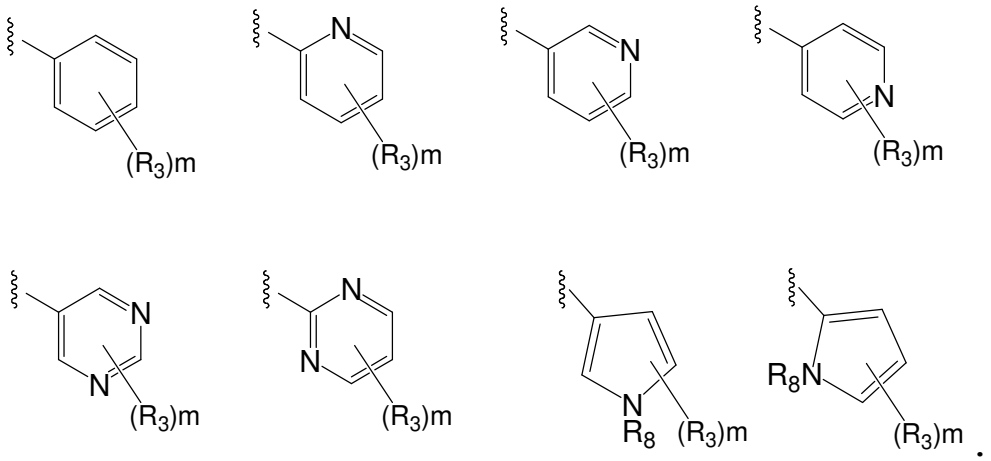
são como definidos acima. Em modalidades preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indolil, indazolil, piridopirrolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil ou benzimidazolil opcionalmente substituído. Em modalidades mais preferidas, G_1 é O, G_2 é fenil, piridil, pirimidil, indazolil, pirrolil ou benzimidazolil opcionalmente substituído, G_5 é $-N(R_8)-C_1-C_4$-alquil e u é 0.

[071] Em outra modalidade dos compostos da presente invenção são compostos representados pela fórmula (XXV) conforme ilustrado abaixo, ou os isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e prodrogas dos mesmos:

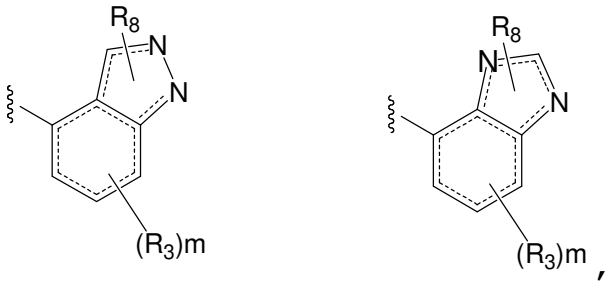


(Fórmula XXV)

[072] Em modalidades mais preferidas dos compostos de Fórmulas I, II, III, IV, V, X, XI, XIV, XV, XVIII, XX, XXII e XXIV, G_2 é selecionado do grupo:

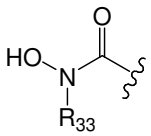


[073] Preferivelmente nestes grupos, m é 1 e R_3 é hidroxil, hidroximetil, amino, acilamino, tal como acetilamino, ou metilamino. Em outra modalidade preferida, G_2 é selecionado dos grupos mostrados abaixo:



onde R_3, R_8 e m são como definidos acima.

[074] Em certas modalidades preferidas dos compostos de fórmulas I, II, III, IV, V, X, XI, XIV, XV, XVIII, XX, XXII e XXIV, G_2 é monoaril opcionalmente substituído ou grupos monoheteroaril. Em modalidades mais preferidas, G_2 é fenil, piridil, pirimidil ou pirrolil com um ou mais substituintes incluem, sem limitação a, hidroxil, hidroximetil, amino e amino substituído; G_1 é O, G_5 é $-N(R_8)-C_1-C_4$-alquil e u é 0. Por exemplo, G_2 pode ser fenil, piridil, pirimidil ou pirrolil substituído por um hidroxil, hidroximetil, acetilamino, amino ou grupo metilamino. Tais compostos possuem atividade inibidora significativa para mTOR, bem como PI3 quinase e HDAC.

[075] A modalidade mais preferida para C é:  ; onde R_{33} é selecionado de hidrogênio e alquil inferior.

[076] Em uma modalidade preferida, o B bivalente é uma ligação direta ou alquil substituído ou insubstituído, reto ou ramificado, alquenil substituído ou insubstituído, alquinil substituído ou insubstituído, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heterociclilalquil, heterociclilalquenil, heterociclilalquinil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilarilalquil, alquilarilalquenil, alquilarilalquinil, alquenilarilalquil, alquenilarilalquenil, alquenilarilalquinil, alquinilarilalquil, alquinilarilalquenil, alquinilarilalquinil, alquilheteroarilalquil, alquilheteroarilalquenil, alquilheteroarilalquinil, alquenilheteroarilalquil, alquenilheteroarilalquenil, alquenilheteroarilalquinil, alquinilheteroarilalquil, alquinilheteroarilalquenil, alquinilheteroarilalquinil, alquilheterociclilalquil, alquilheterociclilalquenil, alquilhererociclilalquinil, alquenilheterociclilalquil, alquenilheterociclilalquenil, alquenilheterociclilalquinil, alquinilheterociclilalquil, alquinilheterociclilalquenil, alquinilheterociclilalquinil, alquilaril, alquenilaril, alquinilaril, alquilheteroaril, alquenilheteroaril, ou alquinilhereroaril, que um ou mais metilenos pode ser interrompido ou terminado por O, S, S(O), SO_2, $N(R_8)$, C(O), aril substituído ou insubstituído, heteroaril substituído ou insubstituído, heterocíclico substituído ou insubstituído; tais ligantes de B divalente incluem, sem limitação, alquil, alquenil, alquinil, alquilaril, alquenilaril, alquinilaril,

alquilheterociclilaril, alquilheterociclilarilalquil, alquilheterociclilheteroaril, alquilheterociclilheteroarilalquil, alcoxiaril, alquilaminoaril, alcoxialquil, alquilaminoalquil, alquilheterocicloalquil, alquilheteroarilalquil, alquilamino, $N(R_8)$alquenil, $N(R_8)$alquinil, $N(R_8)$alcoxialquil, $N(R_8)$alquilaminoalquil, $N(R_8)$alquilaminocarbonil, $N(R_8)$alquilaril, $N(R_8)$alquenilaril, $N(R_8)$alquinilaril, $N(R_8)$alcóxiaril, $N(R_8)$alquilaminoaril, $N(R_8)$cicloalquil, $N(R_8)$aril, $N(R_8)$heteroaril, $N(R_8)$heterocicloalquil, $N(R_8)$alquilheterocicloalquil, alcóxi, O-alquenil, O-alquinil, O-alcóxialquil, O-alquilaminoalquil, O-alquilaminocarbonil, O-alquilaril, O-alquenilaril, O-alquinilaril, O-alcoxiaril, O-alquilaminoaril, O-cicloalquil, O-aril, O-heteroaril, O-heterocicloalquil, O-alquilheterocicloalquil, C(O)alquil, C(O)-alquenil, C(O)alquinil, C(O)alquilaril, C(O)alquenilaril, C(O)alquinilaril, C(O)alcoxialquil, C(O)alquilaminoalquil, C(O)alquilaminocarbonil, C(O)cicloalquil, C(O)aril, C(O)heteroaril, C(O)heterocicloalquil, $CON(R_8)$, $CON(R_8)$alquil, $CON(R_8)$alquenil, $CON(R_8)$alquinil, $CON(R_8)$alquilaril, $CON(R_8)$alquenilaril, $CON(R_8)$alquinilaril, $CON(R_8)$alcóxialquil, $CON(R_8)$alquilaminoalquil, $CON(R_8)$alquilaminocarbonil, $CON(R_8)$alcóxiaril, $CON(R_8)$alquilaminoaril, $CON(R_8)$cicloalquil, $CON(R_8)$aril, $CON(R_8)$heteroaril, $CON(R_8)$heterocicloalquil, $CON(R_8)$alquilheterocicloalquil,$N(R_8)C(O)$alquil, $N(R_8)C(O)$alquenil, $N(R_8)C(O)$- alquinil, $N(R_8)C(O)$alquilaril, $N(R_8)C(O)$alquenilaril, $N(R_8)C(O)$alquinilaril, $N(R_8)C(O)$alcoxialquil, $N(R_8)C(O)$alquilaminoalquil, $N(R_8)C(O)$alquilaminocarbonil, $N(R_8)C(O)$alcoxiaril,

$N(R_8)C(O)$alquilaminoaril, $N(R_8)C(O)$cicloalquil, $N(R_8)C(O)$aril, $N(R_8)C(O)$heteroaril, $N(R_8)C(O)$heterocicloalquil, $N(R_8)C(O)$alquilheterocicloalquil, NHC(O)NH, NHC(O)NH-alquil, NHC(O)NH-alquenil, NHC(O)NH-alquinil, NHC(O)NH-alquilaril, NHC(O)NH-alquenilaril, NHC(O)NH-alquinilaril, NHC(O)NH-alcoxiaril, NHC(O)NH-alquilaminoaril, NHC(O)NH-cicloalquil, NHC(O)NH-aril, NHC(O)NH-heteroaril, NHC(O)NH-heterocicloalquil, NHC(O)NH-alquilheterocicloalquil, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-alcoxialquil, S-alquilaminoalquil, S-alquilaril, S-alquilaminocarbonil, S-alquilaril, S-alquinilaril, S-alcóxiaril, S-alquilaminoaril, S-cicloalquil, S-aril, S-heteroaril, S-heterocicloalquil, S-alquilheterocicloalquil, S(O)alquil, S(O)alquenil, S(O)alquinil, S(O)alcóxialquil, S(O)alquilaminoalquil, S(O)alquilaminocarbonil, S(O)alquilaril, S(O)alquenilaril, S(O)alquinilaril, S(O)alcóxiaril, S(O)alquilaminoaril, S(O)cicloalquil, S(O)aril, S(O)heteroaril, S(O)heterocicloalquil, S(O)alquilheterocicloalquil, $S(O)_2$alquil, $S(O)_2$alquenil, $S(O)_2$alquinil, $S(O)_2$alcóxialquil, $S(O)_2$alquilaminoalquil, $S(O)_2$alquilaminocarbonil, $S(O)_2$alquilaril, $S(O)_2$alquenilaril, $S(O)_2$alquinilaril, $S(O)_2$alcóxiaril, $S(O)_2$alquilaminoaril, $S(O)_2$cicloalquil, $S(O)_2$aril, $S(O)_2$heteroaril, $S(O)_2$heterocicloalquil, $S(O)_2$alquilheterocicloalquil, $S(O)_2$heterociclilalquil, $S(O)_2$heterociclilalquenil, $S(O)_2$heterociclilalquinil, SO_2NH, SO_2NH-alquil, SO_2NH-alquenil, SO_2NH-alquinil, SO_2NH-alquilaril, SO_2NH-alquenilaril, SO_2NH-alquinilaril, SO_2NH-cicloalquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, SO_2NH-heterocicloalquil, SO_2NH-alquilheterocicloalquil, alquilarilóxialcóxi,

alquilariloxialquilamino, alquilarilaminoalcóxi, alquilarilaminoalquilamino, alquilarilalquilaminoalcóxi, alquilarilalquilaminoalcóxi, alquenilarilóxialcóxi, alquenilarilóxialquilamino, alquenilarilaminoalcóxi, alquenilarilaminoalquilamino, alquenilarilalquilaminoalcóxi, alquenilarilalquilaminoalquilamino.

[077] Em uma modalidade mais preferida, B é um alquil de cadeia reta, alquenil, alquinil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heterociclilalquil, heterociclilalquenil, heterociclilalquinil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilarilalquil, alquilarilalquenil, alquilarilalquinil, alquenilarilalquil, alquenilarilalquenil, alquenilarilalquinil, alquinilarilalquil, alquinilarilalquenil, alquinilarilalquinil, alquilheteroarilalquil, alquilheteroarilalquenil, alquilheteroarilalquinil, alquenilheteroarilalquil, alquenilheteroarilalquenil, alquenilheteroarilalquinil, alquinilheteroarilalquil, alquinilheteroarilalquenil, alquinilheteroarilalquinil, alquilheterociclilalquil, alquilheterociclilalquenil, alquilhererociclilalquinil, alquenilheterociclilalquil, alquenilheterociclilalquenil, alquenilheterociclilalquinil, alquinilheterociclilalquil, alquinilheterociclilalquenil, alquinilheterociclilalquinil, alquilaril, alquenilaril, alquinilaril, alquilheteroaril, alquenilheteroaril, or alquinilhereroaril. Um ou mais metilenos pode ser interrompido ou terminado por –O–, $-N(R_8)-$, –C(O)–, $-C(O)N(R_8)-$, ou –C(O)O–. Preferivelmente, o grupo C é ligado a B através de uma metade alifática dentro de B.

[078] Em uma modalidade, o ligante B é entre 1–24 átomos, preferivelmente 4–24 átomos, preferivelmente 4–18 átomos, mais preferivelmente 4–12 átomos, e mais preferivelmente cerca de 4–10 átomos.

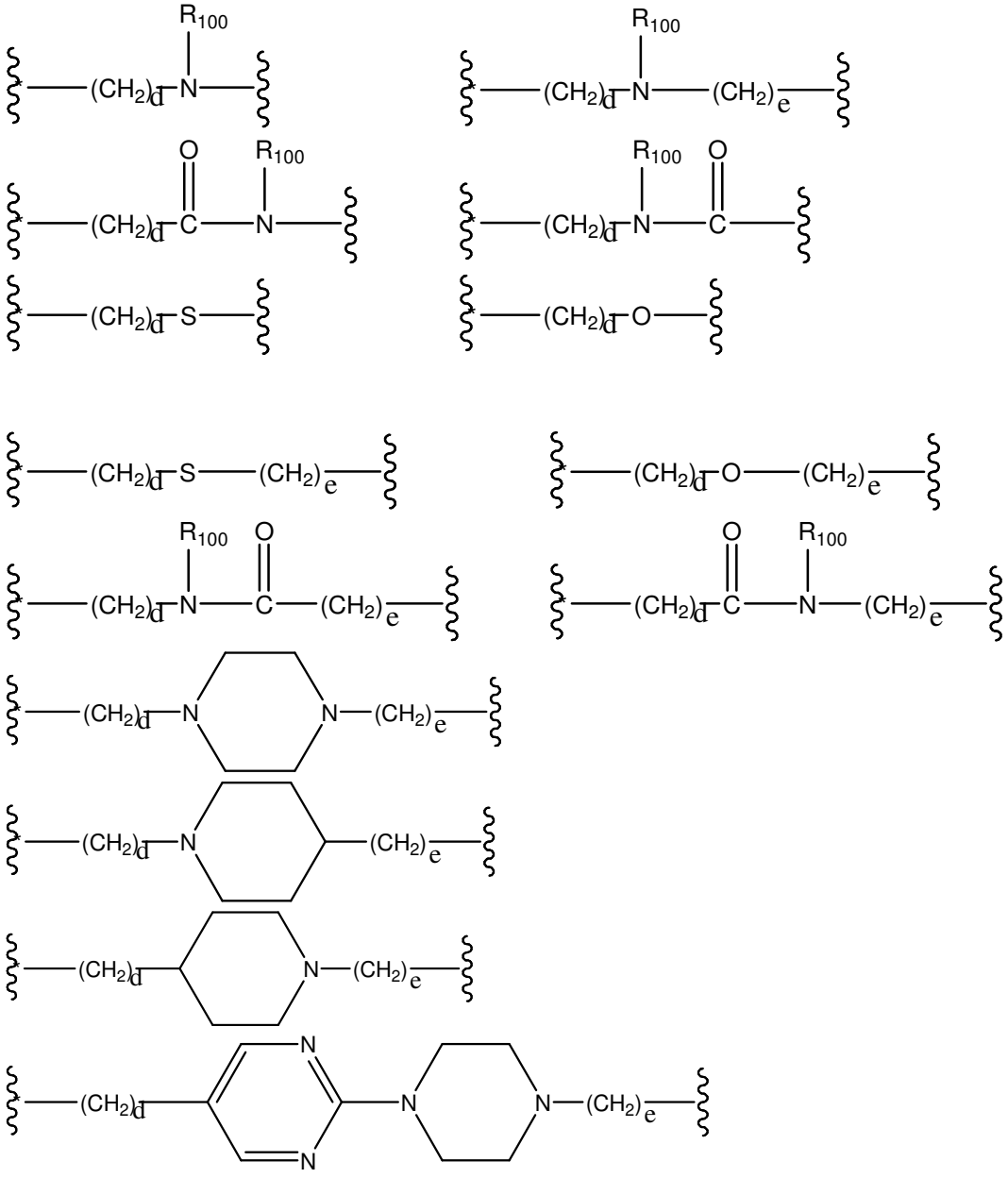
[079] Em uma modalidade preferida, B é selecionado de C_1–C_{10} alquil de cadeia reta, C_1–C_{10} alquenil, C_1–C_{10} alquinil, C_1–C_{10} alcóxi, alcóxiC_1–C_{10}alcóxi, C_1–C_{10} alquilamino, alcóxiC_1–C_{10}alquilamino, C_1–C_{10} alquilcarbonilamino, C_1–C_{10} alquilaminocarbonil, arilóxiC_1–C_{10}alcóxi, arilóxiC_1–C_{10}alquilamino, arilóxiC_1–C_{10}alquilamino carbonil, C_1–C_{10}–alquilaminoalquilaminocarbonil, C_1–C_{10} alquil(N–alquil)aminoalquil–aminocarbonil, alquilaminoalquilamino, alquilcarbonilaminoalquilamino, alquil(N–alquil)aminoalquilamino, (N–alquil)alquilcarbonilaminoalquilamino, alquilaminoalquil, alquilaminoalquilaminoalquil, alquilpiperazinoalquil, piperazinoalquil, alquilpiperazino, alquenilarilóxiC_1–C_{10}alcóxi, alquenilarilaminoC_1–C_{10}alcóxi, alquenilarillalquilaminoC_1–C_{10}alcóxi, alquenilarilóxiC_1–C_{10}alquilamino, alquenilarilóxiC_1–C_{10}alquilaminocarbonil, piperazinoalquilaril, heteroarilC_1–C_{10}alquil, heteroarilC_2–C_{10}alquenil, heteroarilC_2–C_{10}alquinil, heteroarilC_1–C_{10}alquilamino, heteroarilC_1–C_{10}alcóxi, heteroarilóxiC_1–C_{10}alquil, heteroarilóxiC_2–C_{10}alquenil, heteroarilóxiC_2–C_{10}alquinil, heteroarilóxiC_1–C_{10}alquilamino, heteroarilóxiC_1–C_{10}alcóxi. Nas modalidades mais preferidas, o grupo C é ligado a B através de uma cadeia carbono de metade alifática, um grupo aril ou um grupo heteroaril dentro de B.

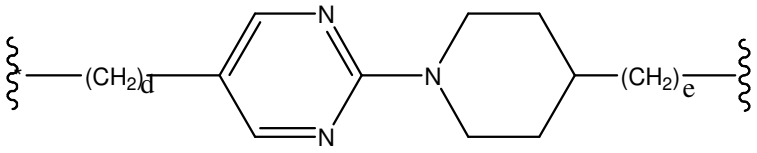
[080] Em uma modalidade particularmente preferida, B é um aril, heteroaril, C_1–C_{10}–alquilaril, grupo C_1–C_{10}–alquilheteroaril, C_1–C_{10}–alquilheterociclilaril, C_1–C_{10}–alquilheterociclilheteroaril, C_1–C_{10}–alquilheterociclilaril–C_1–C_{10}–alquil, ou grupo C_1–C_{10}–

alquilheterociclilheteroaril-C_1-C_{10}-alquil.

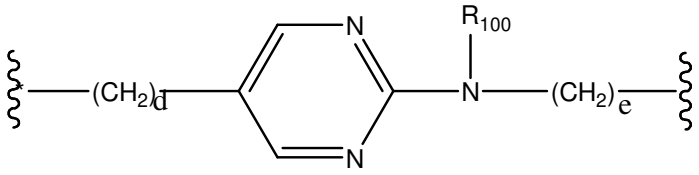
[081] Entende-se que alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil e semelhantes podem ser adicionalmente substituídos.

[082] Em certas modalidades dos compostos de Fórmulas I-XIX, B é selecionado do grupo:





[083] Em outra modalidade, B é

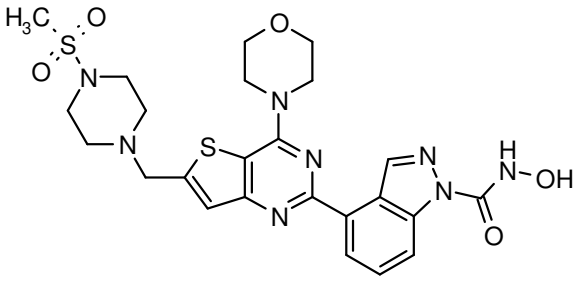
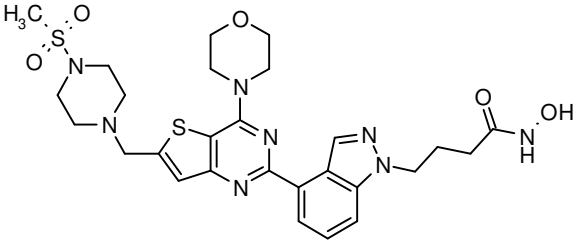
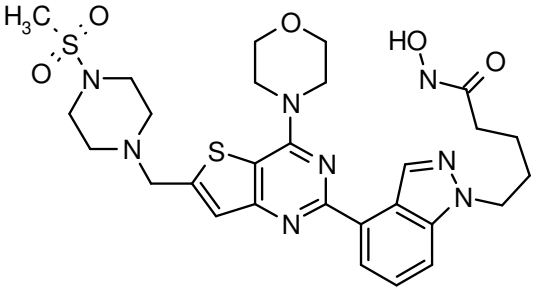
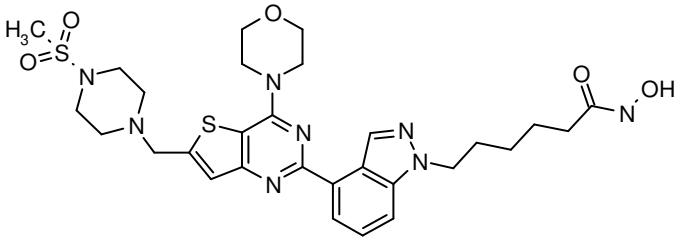
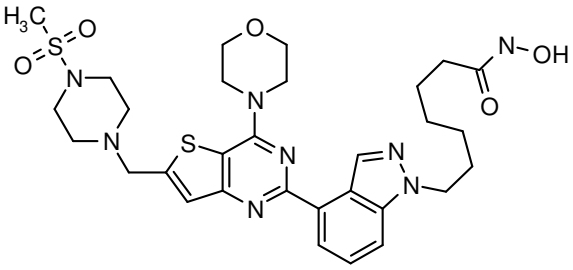


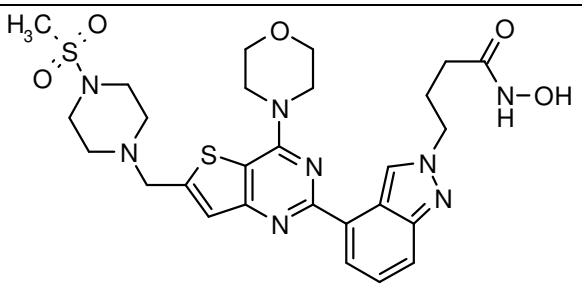
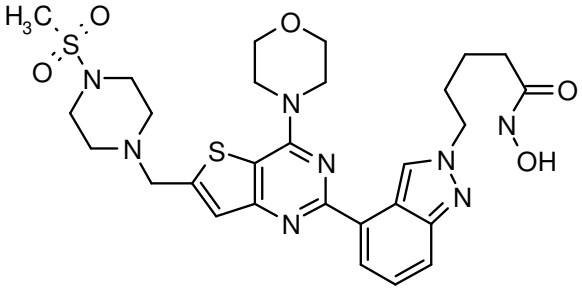
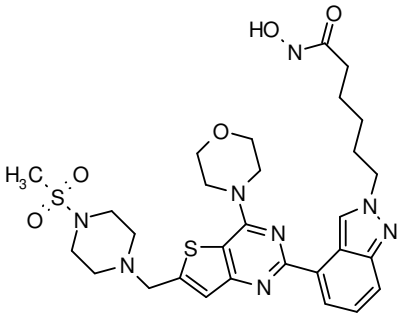
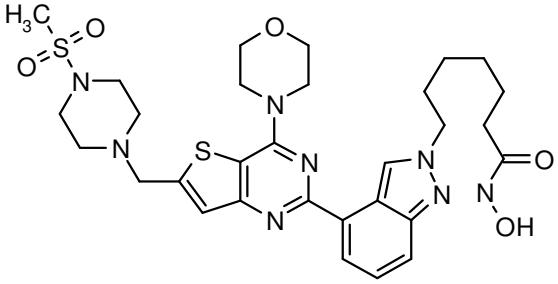
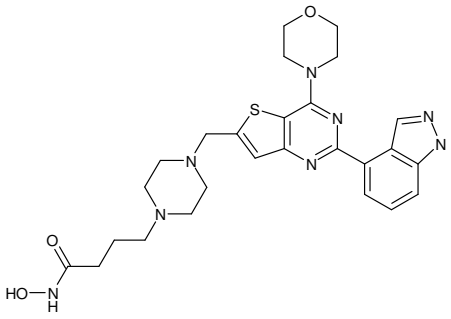
.

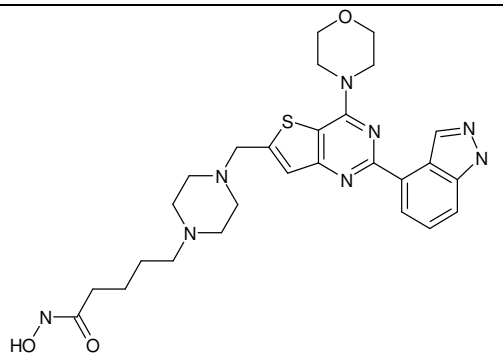
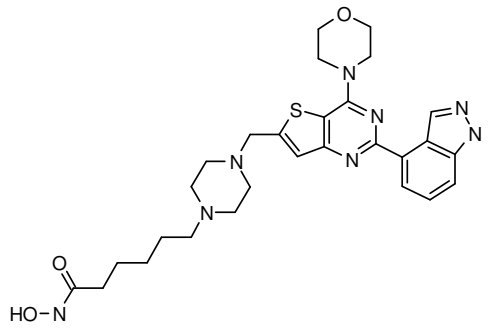
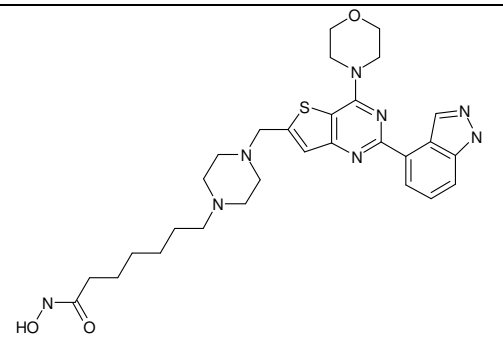
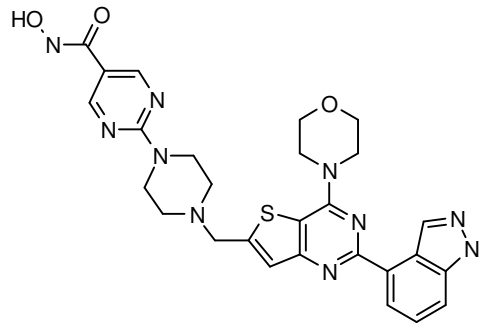
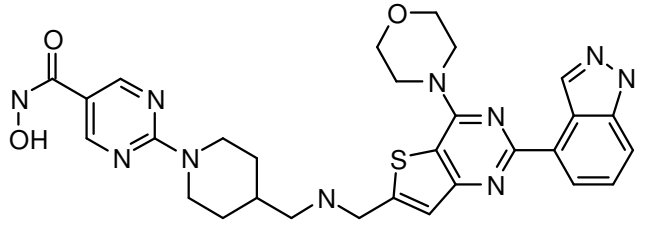
[084] Nas fórmulas acima, d e e são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8; e R_{100} é hidrogênio ou um grupo selecionado de C_1–C_8 alquil, C_2–C_8 alquenil, C_2–C_8 alquinil, e C_3–C_8 cicloalquil. Grupos alquil preferidos são $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$. Preferivelmente, R_{100} é hidrogênio ou metil.

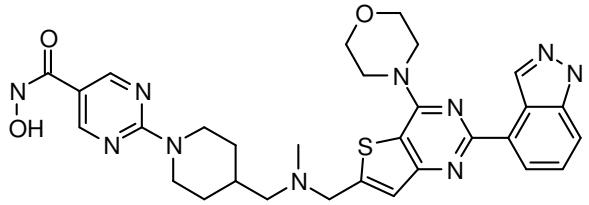
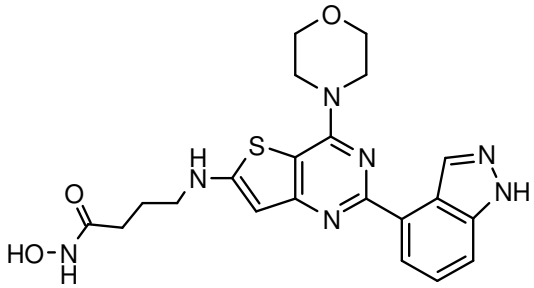
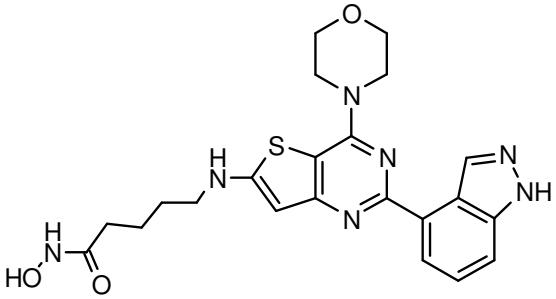
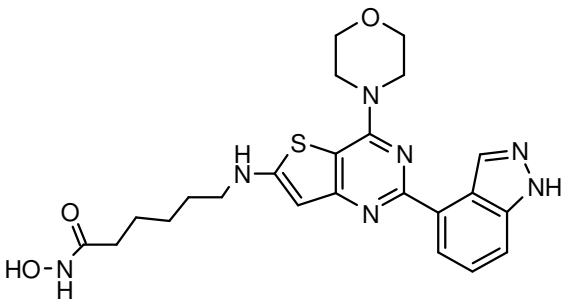
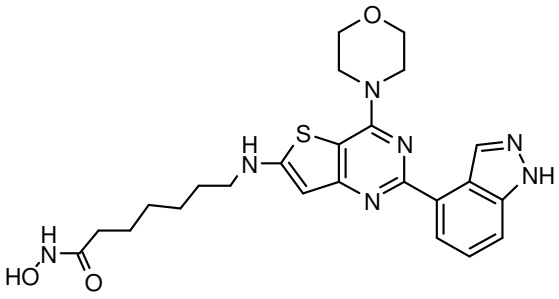
[085] Compostos representativos de acordo com a invenção são aqueles selecionados da Tabela A abaixo ou os isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e prodrogas dos mesmos. Deve ser entendido que em qualquer estrutura na Tabela A em que um átomo de nitrogênio é representado com uma valência aberta, cuja valência é ocupada por um átomo de hidrogênio.

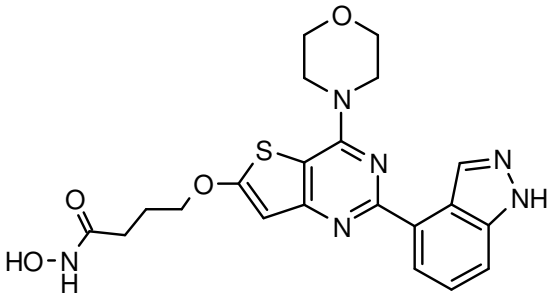
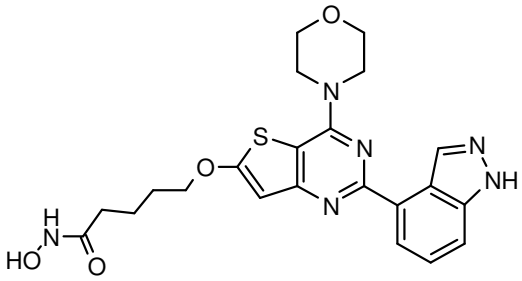
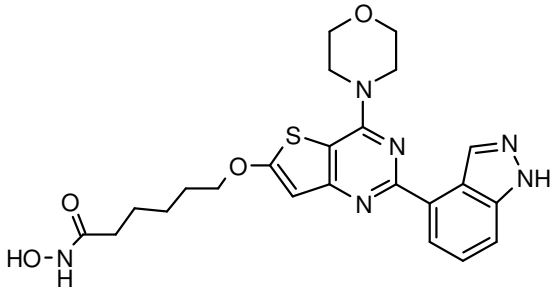
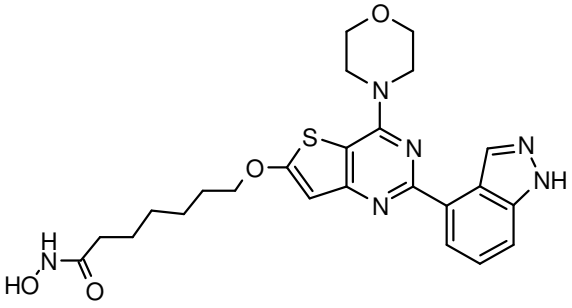
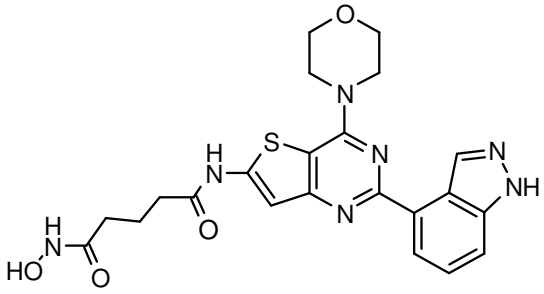
Tabela A

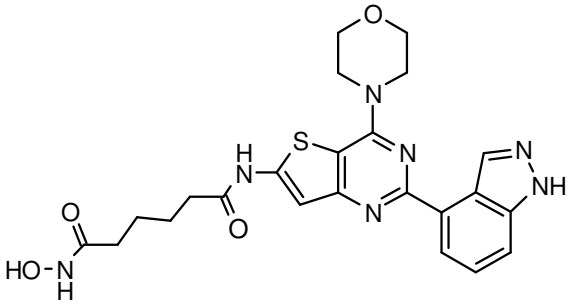
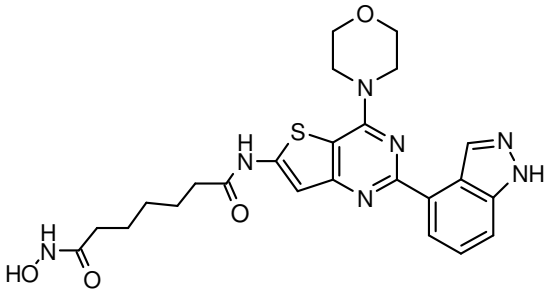
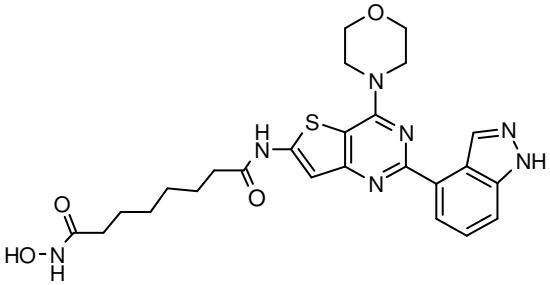
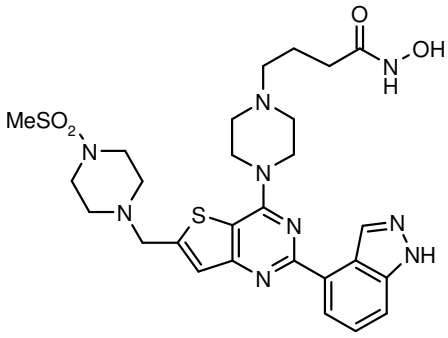
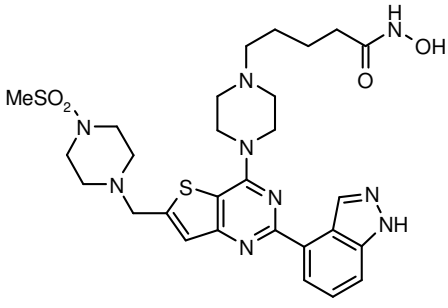
Composto N.º	Estrutura
1	
2	
3	
4	
5	

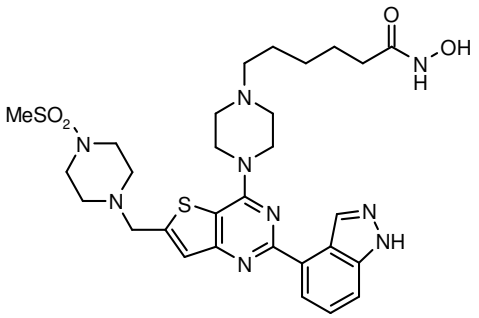
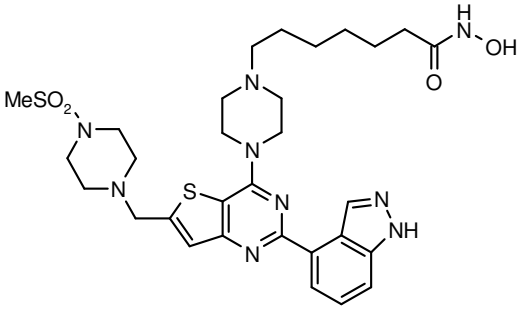
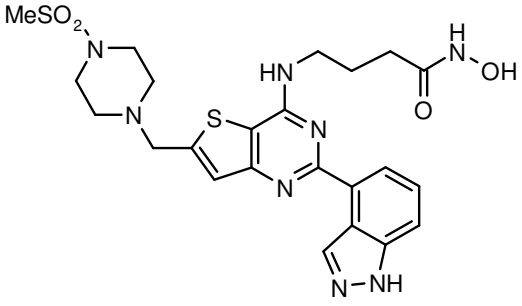
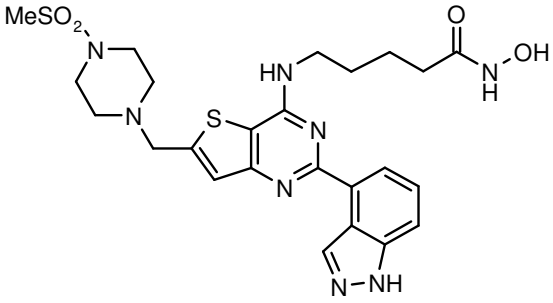
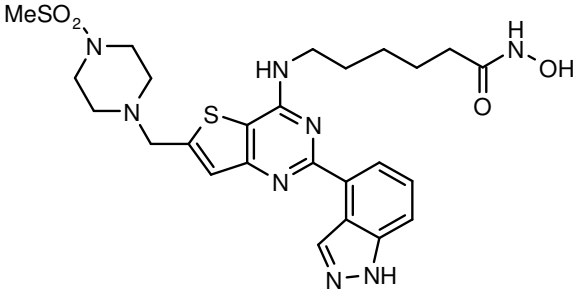
6	
7	
8	
9	
10	

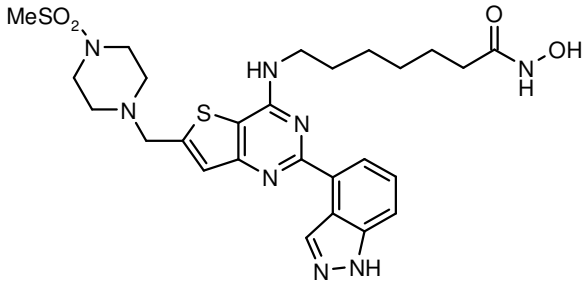
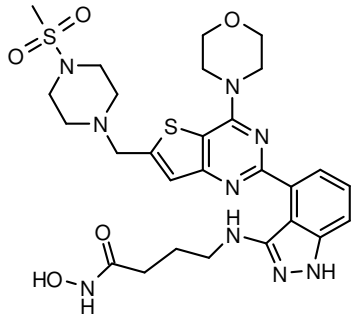
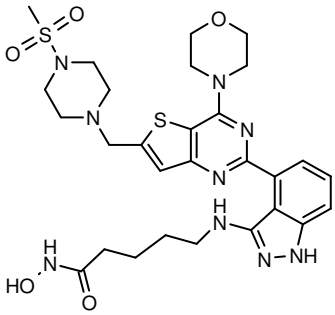
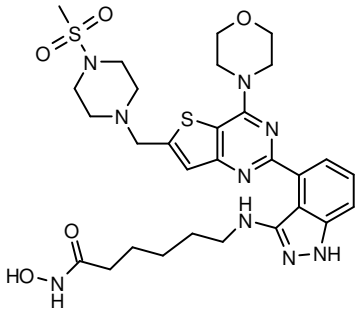
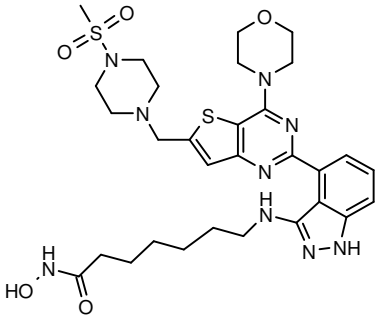
11	
12	
13	
14	
15	

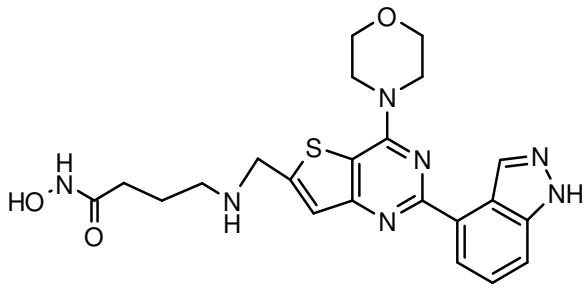
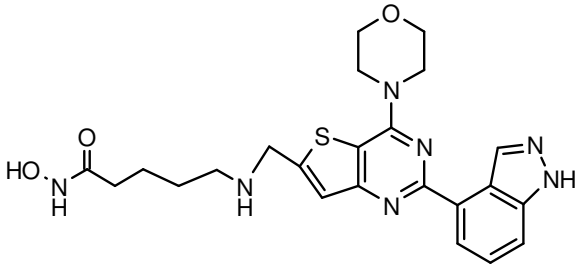
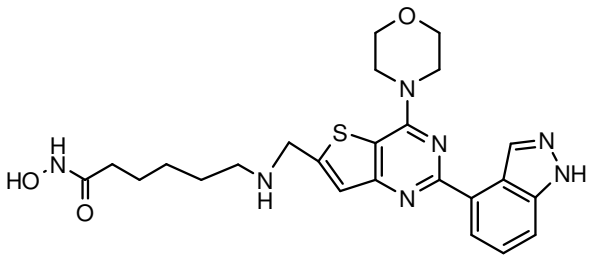
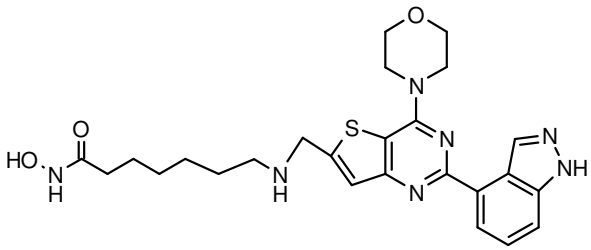
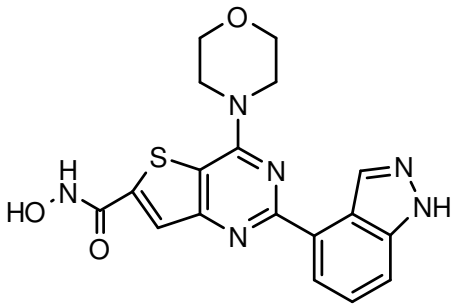
16	
17	
18	
19	
20	

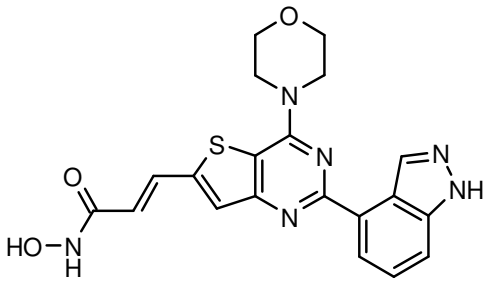
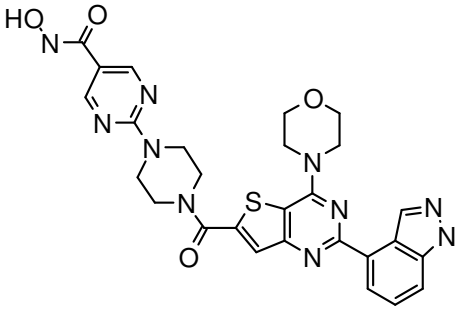
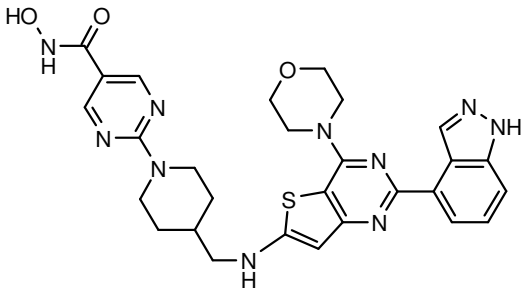
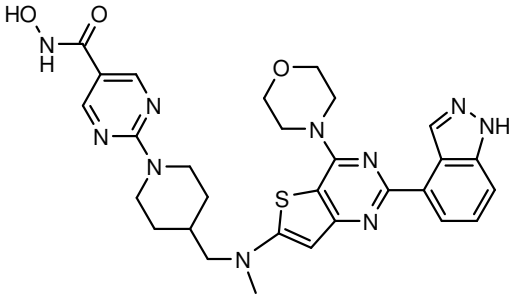
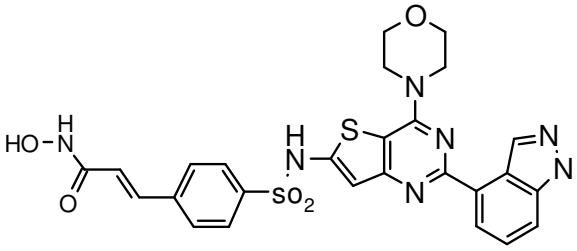
21	
22	
23	
24	
25	

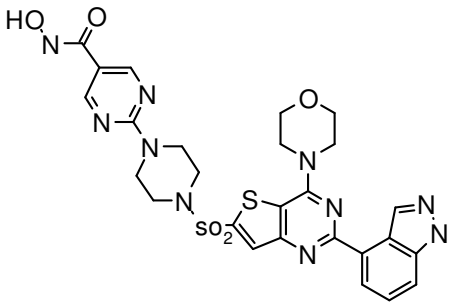
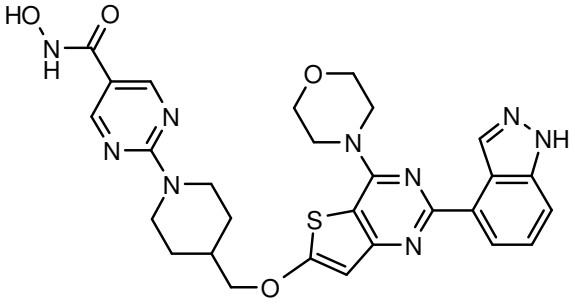
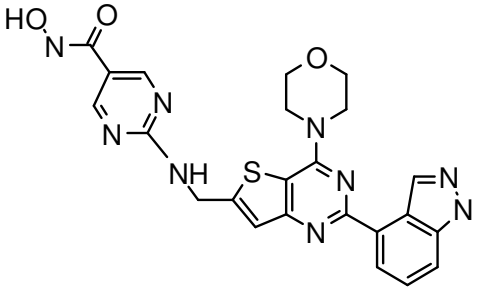
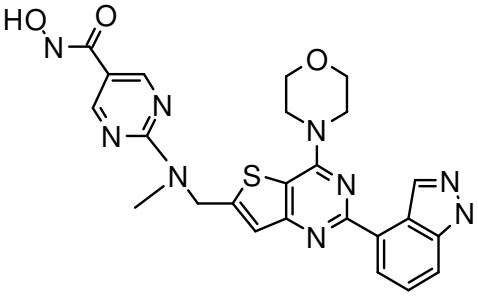
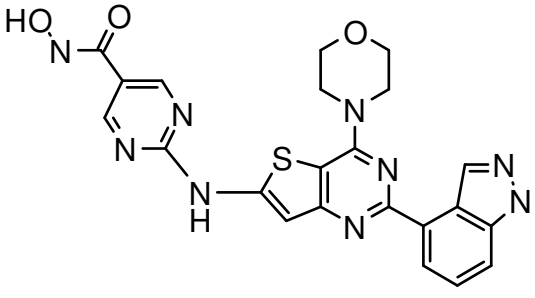
26	
27	
28	
29	
30	

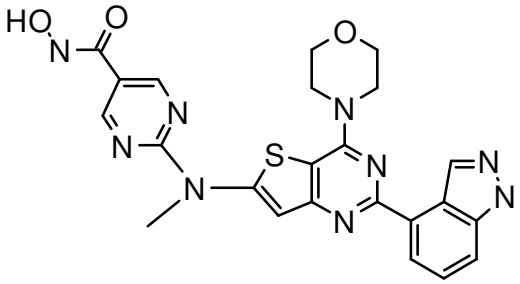
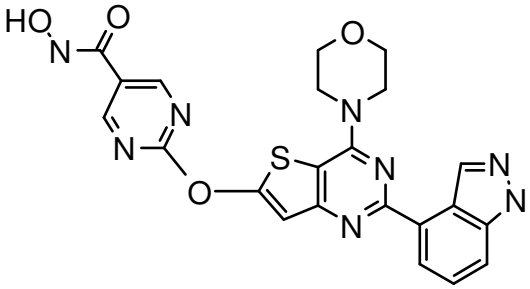
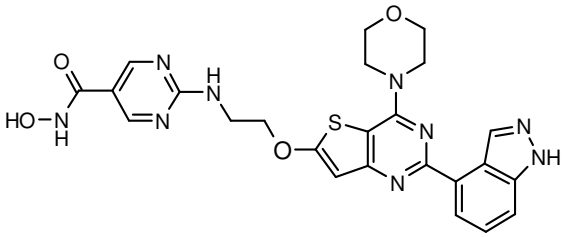
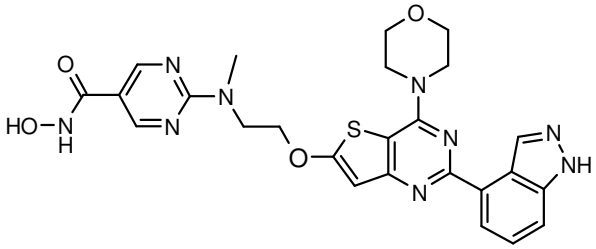
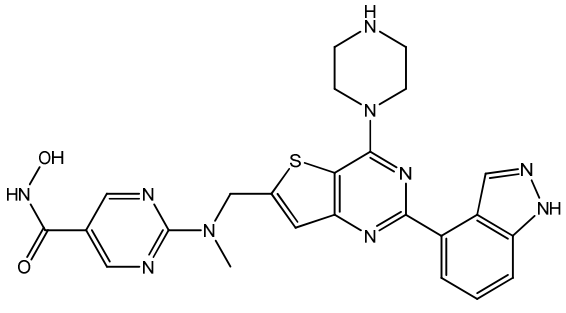
31	
32	
33	
34	
35	

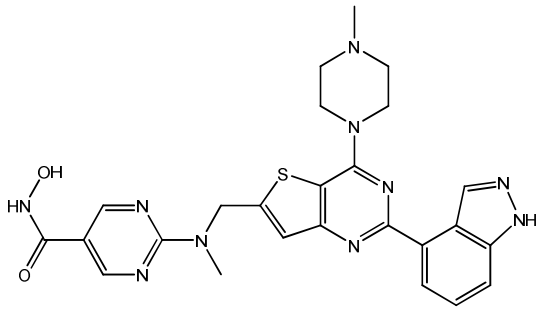
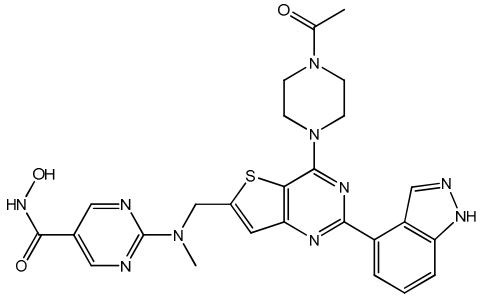
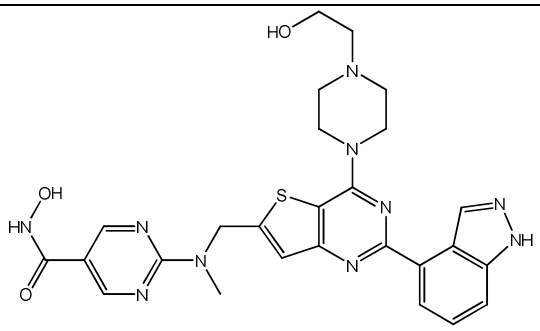
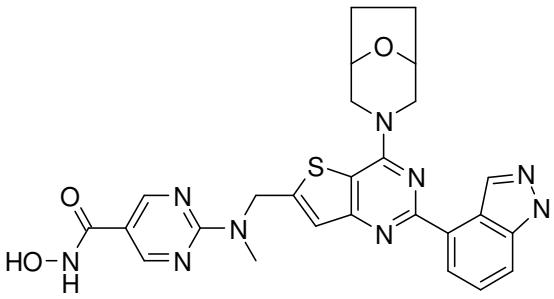
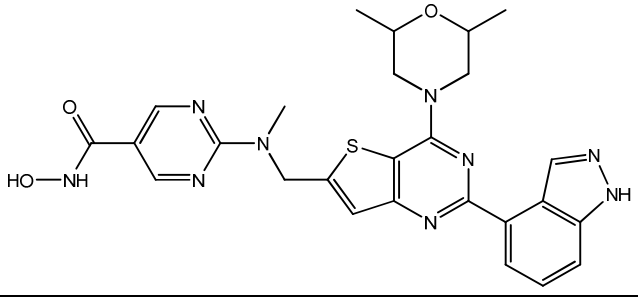
36	
37	
38	
39	
40	

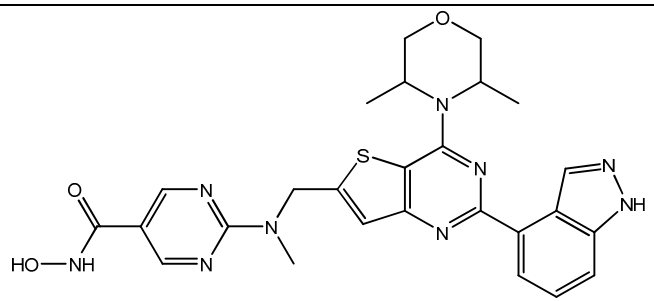
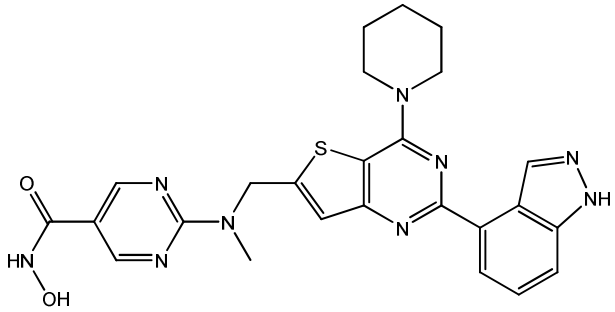
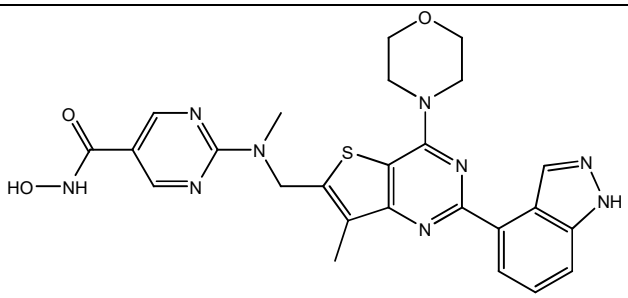
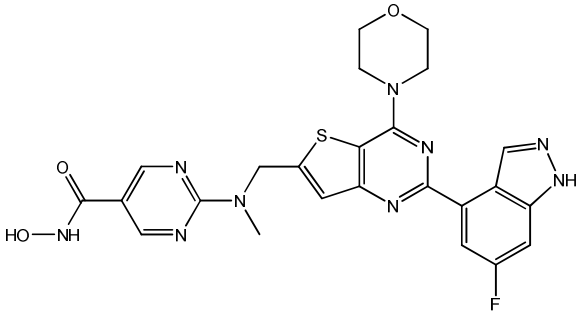
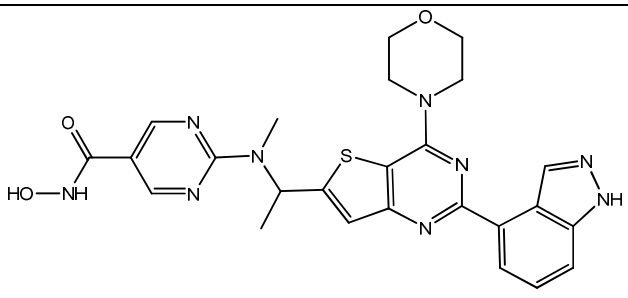
41	
42	
43	
44	
45	

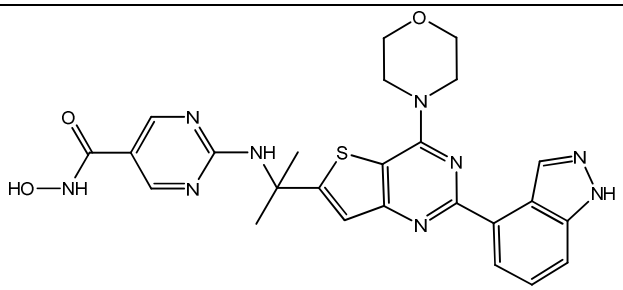
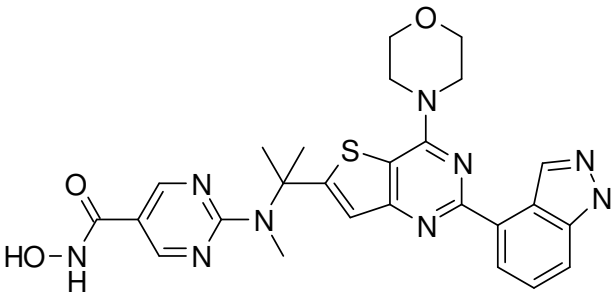
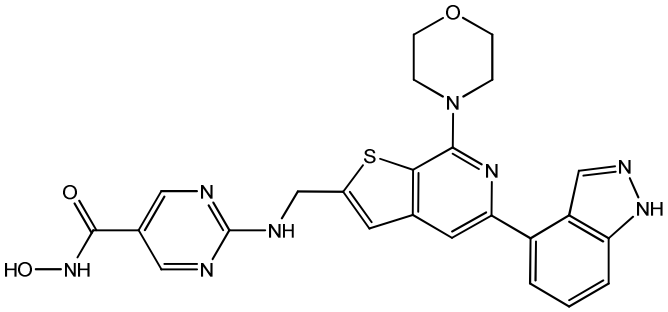
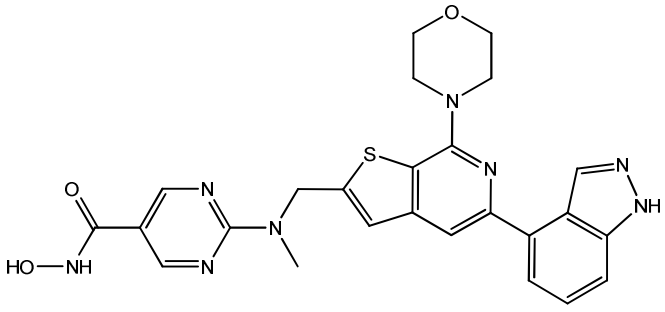
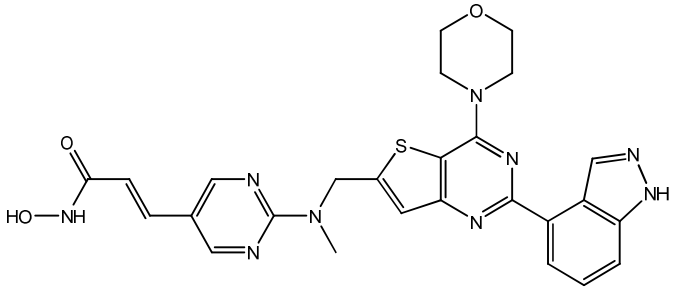
46	
47	
48	
49	
50	

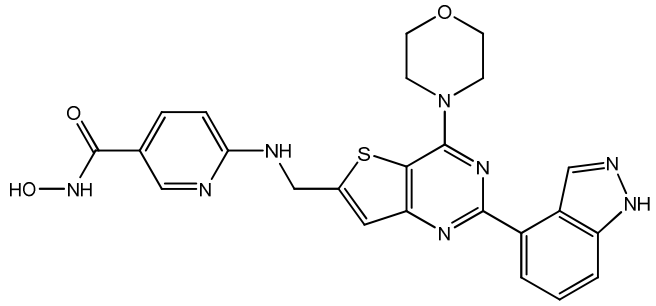
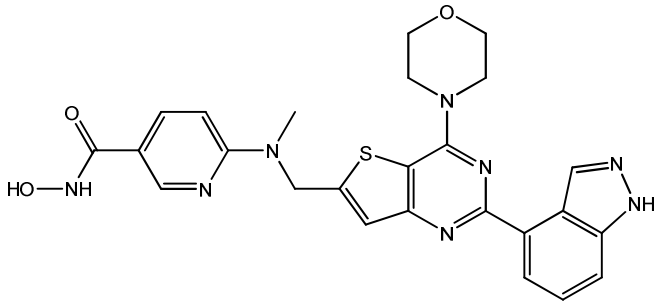
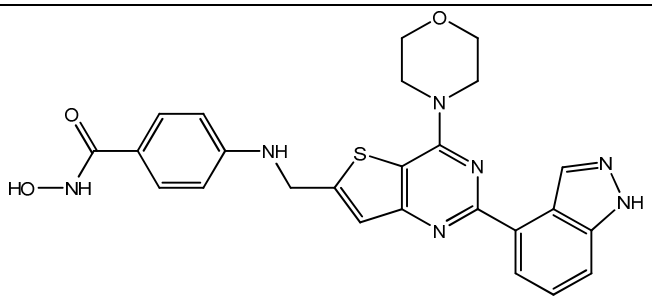
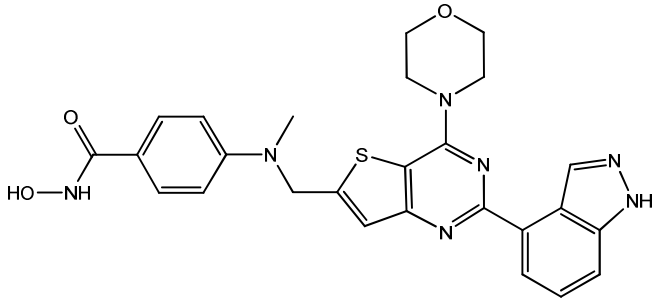
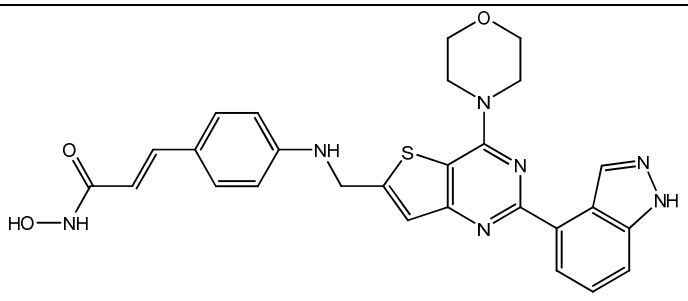
51	
52	
53	
54	
55	

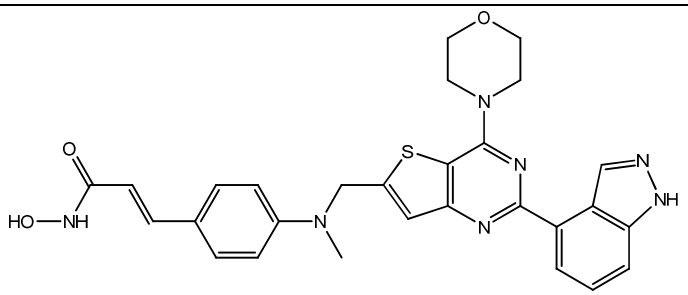
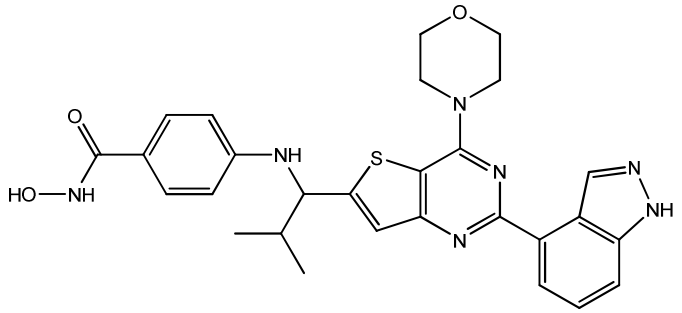
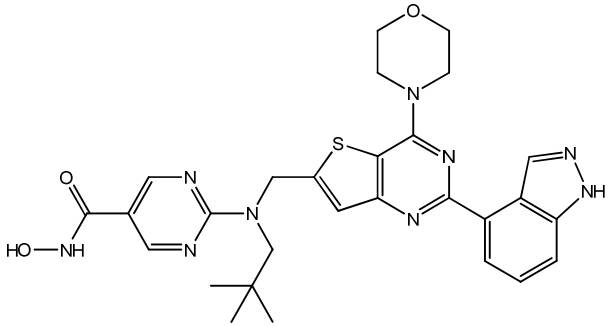
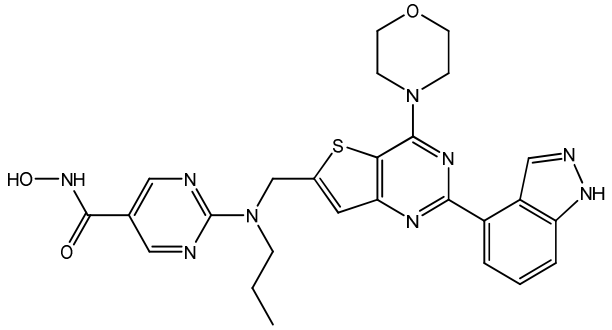
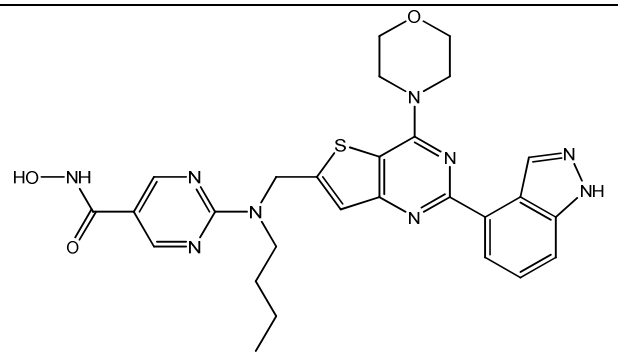
56	
57	
58	
59	
60	

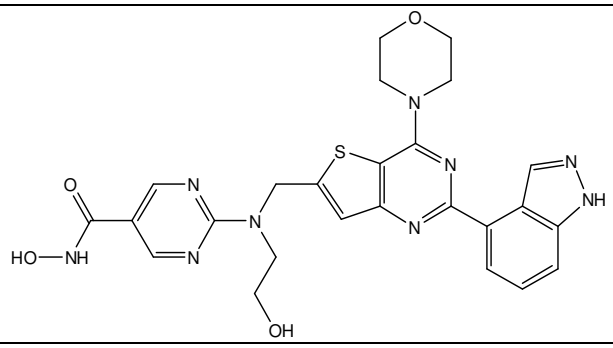
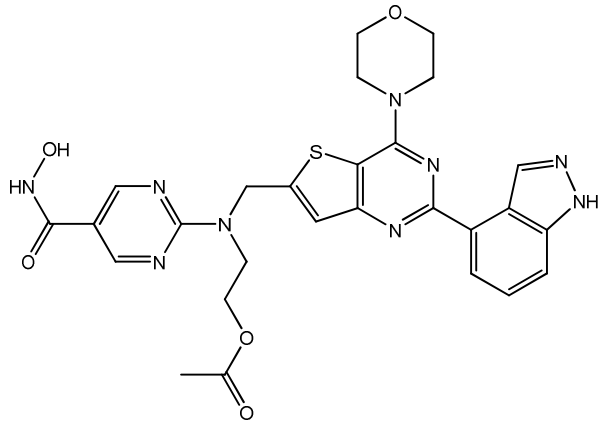
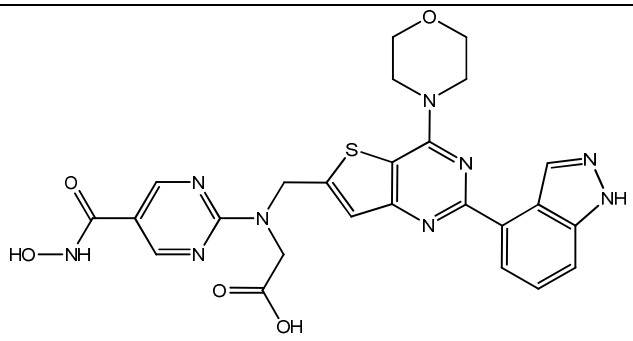
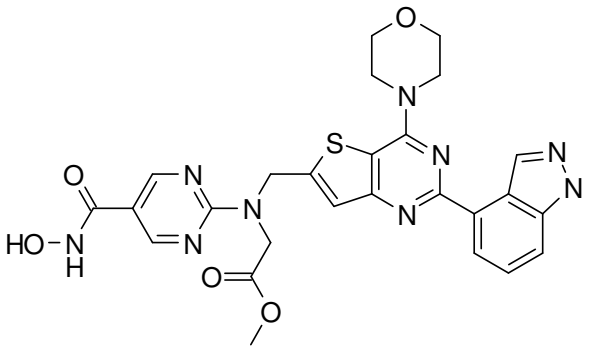
61	
62	
63	
64	
65	

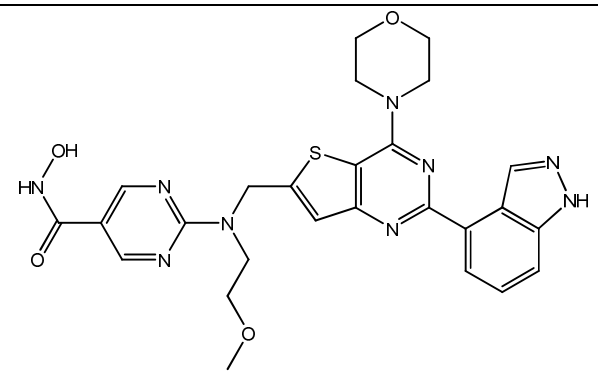
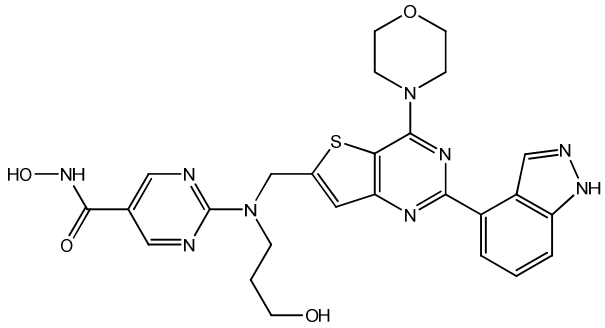
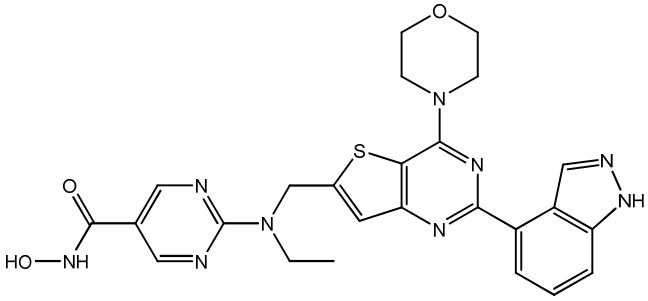
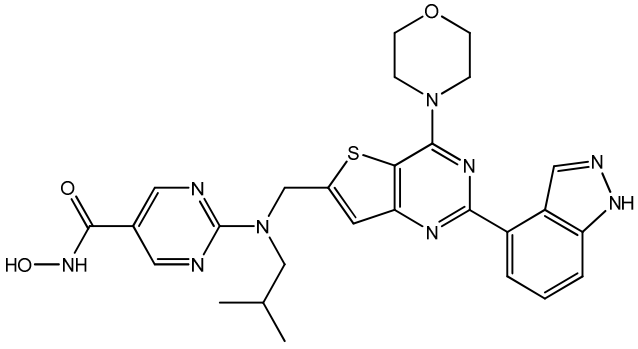
66	
67	
68	
69	
70	

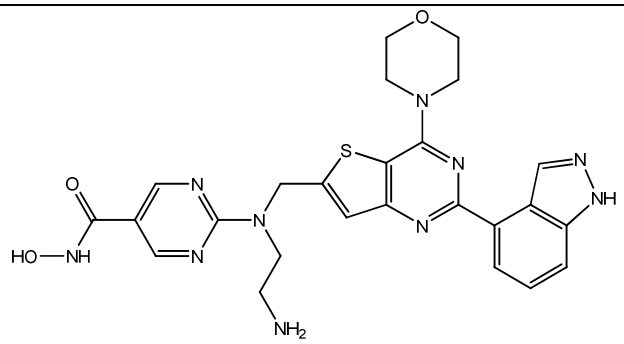
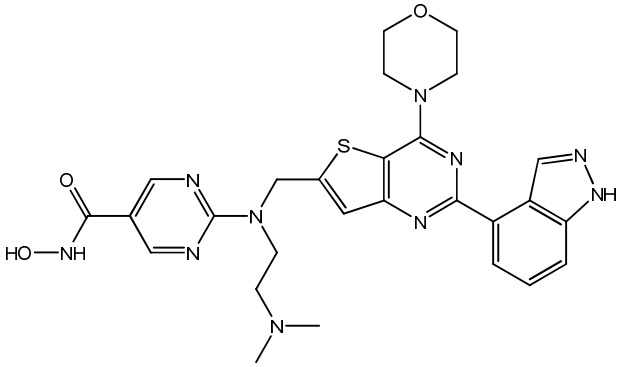
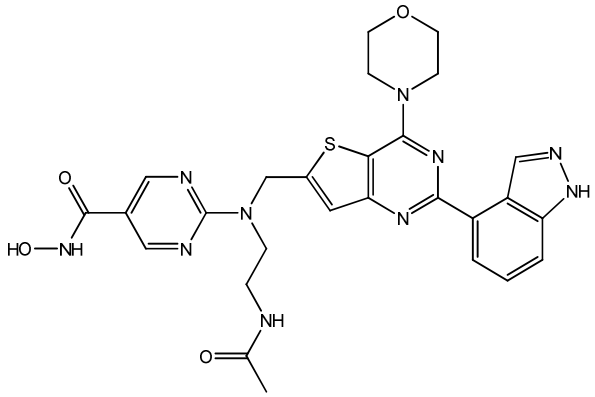
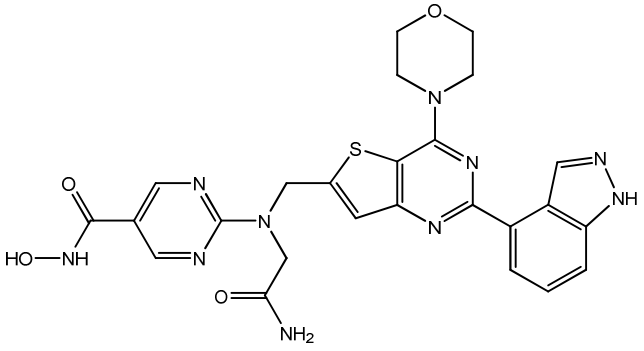
71	
72	
73	
74	
75	

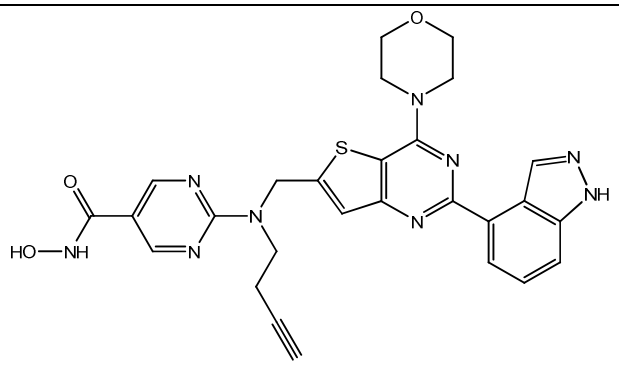
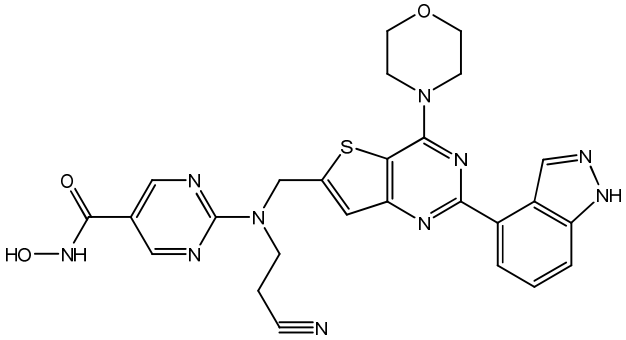
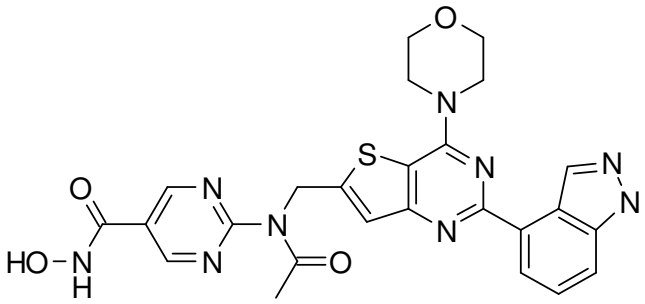
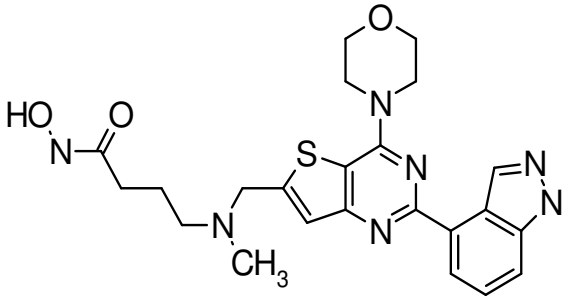
76	
77	
78	
79	
80	

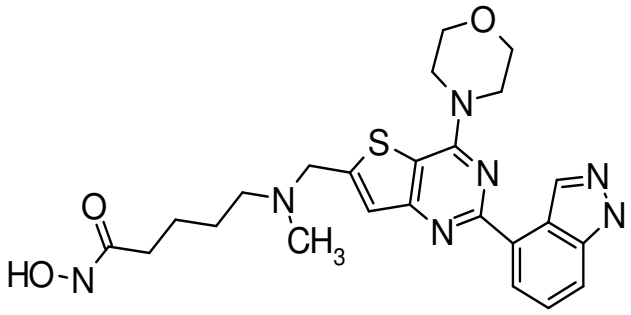
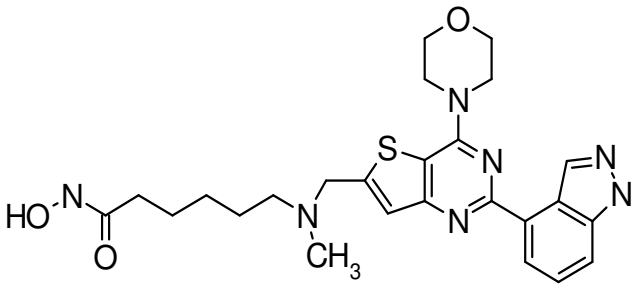
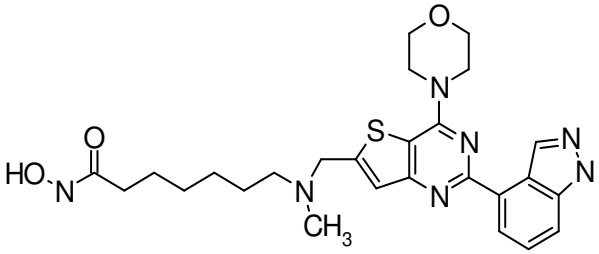
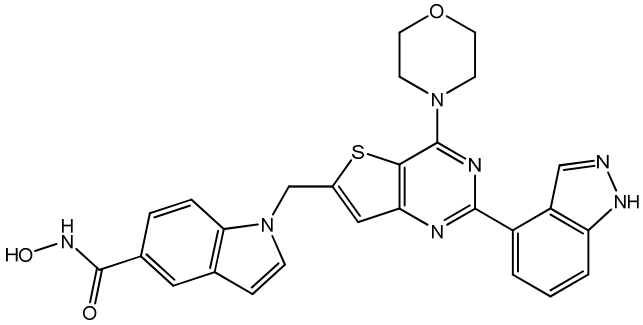
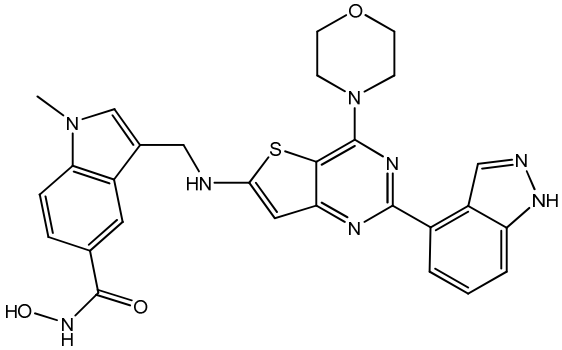
81	
82	
83	
84	
85	

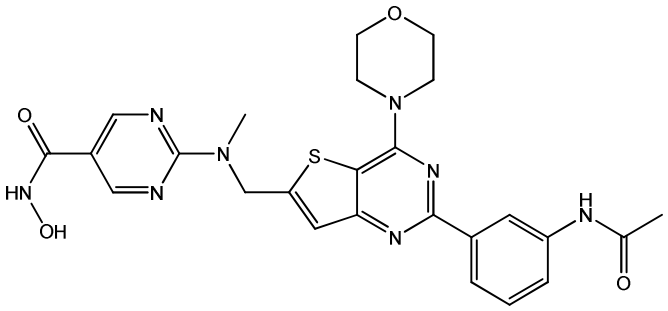
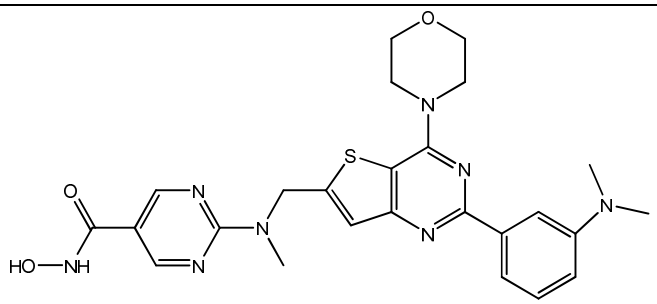
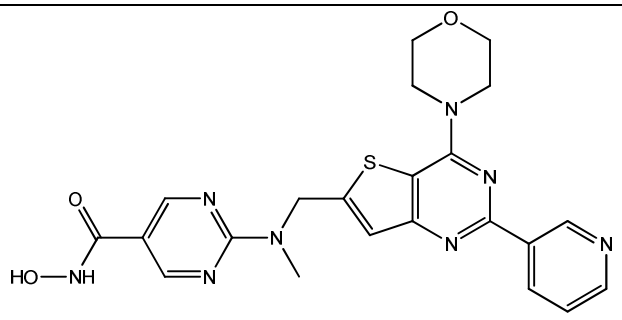
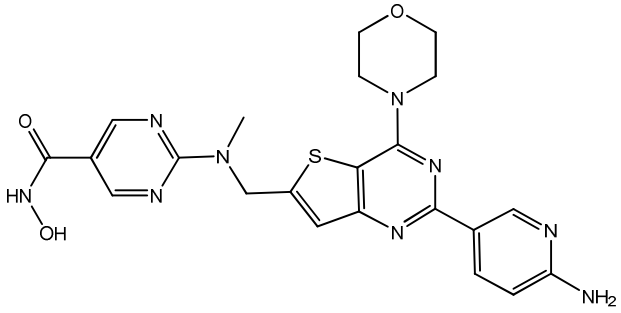
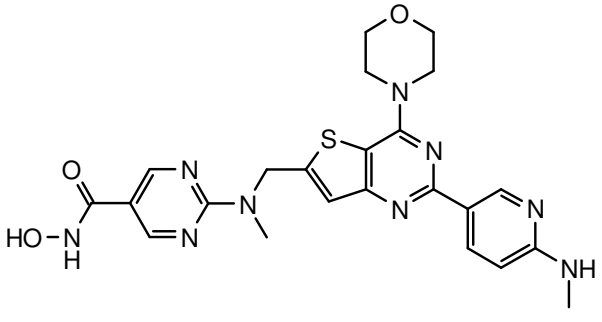
86	
87	
88	
89	

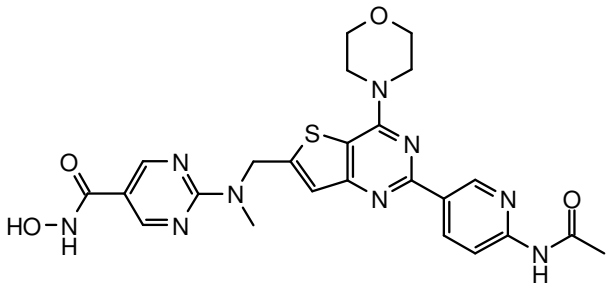
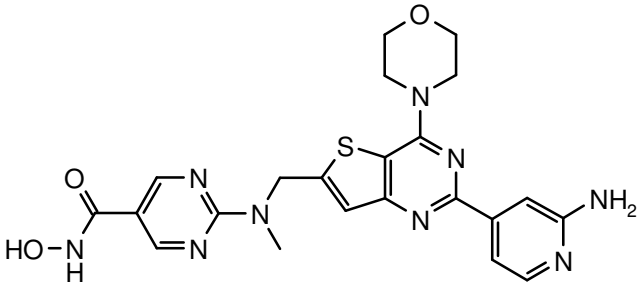
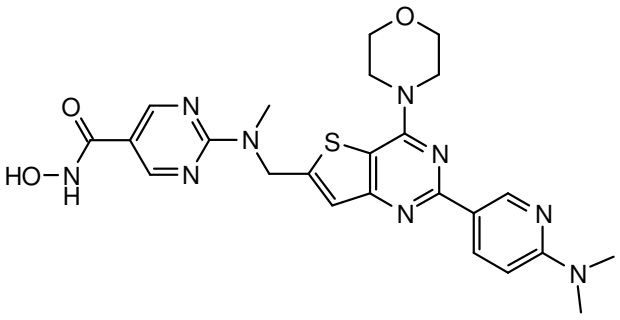
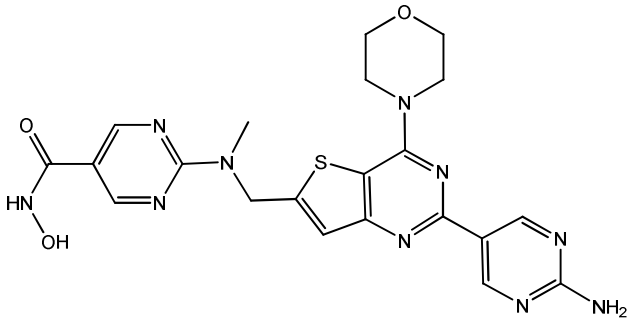
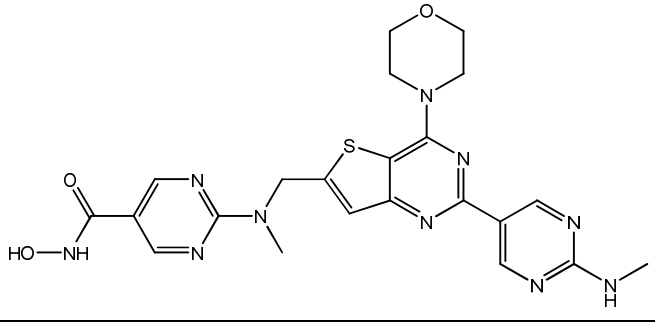
90	
91	
92	
93	

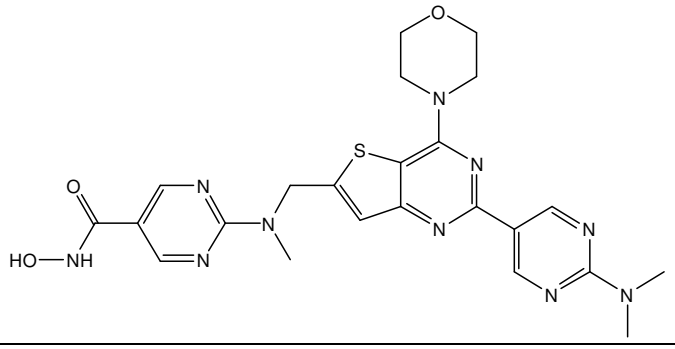
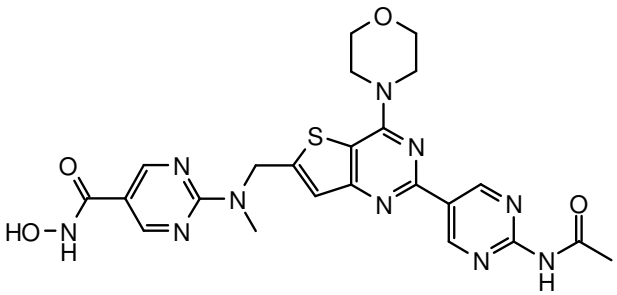
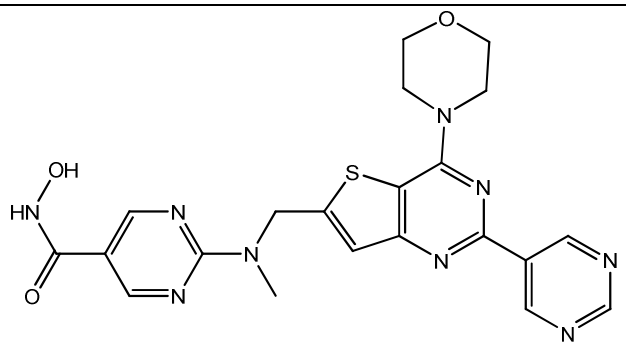
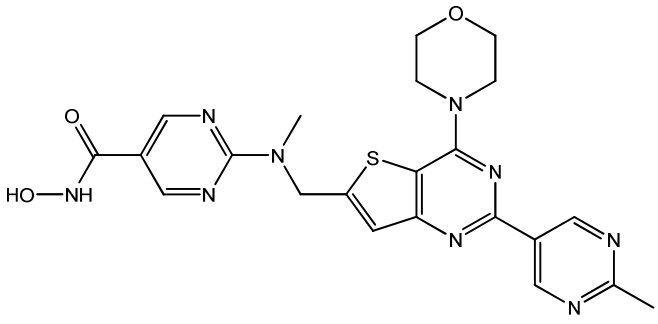
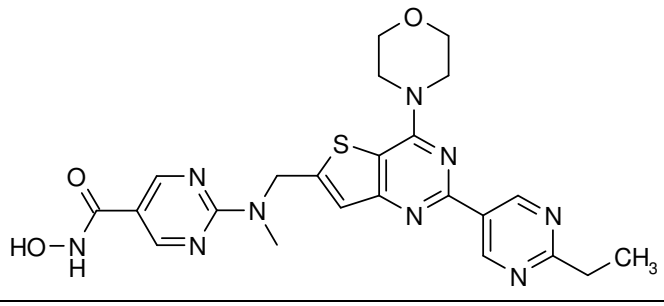
94	
95	
96	
97	

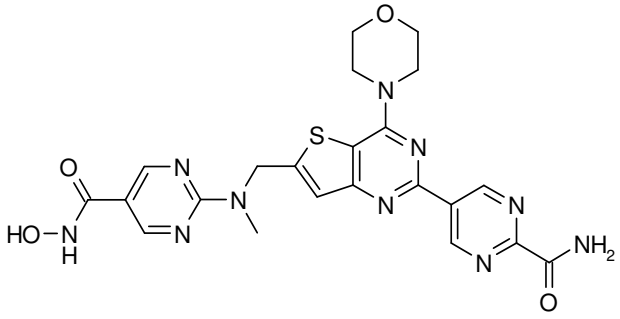
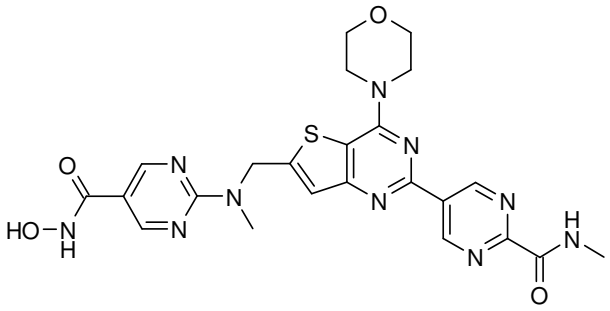
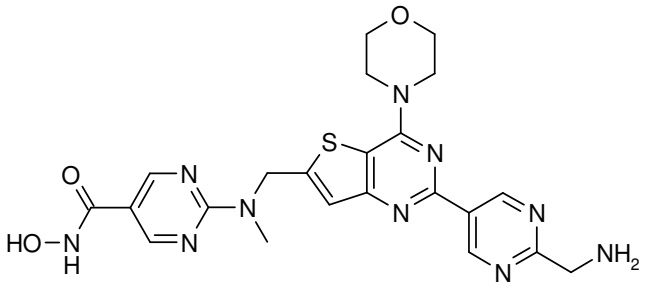
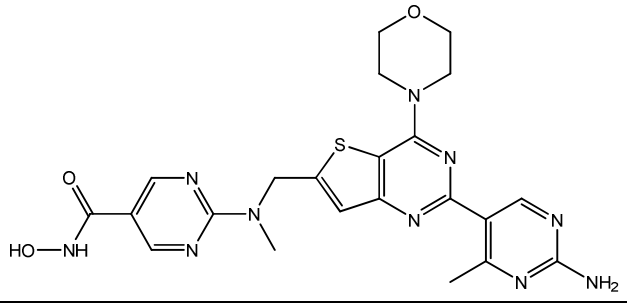
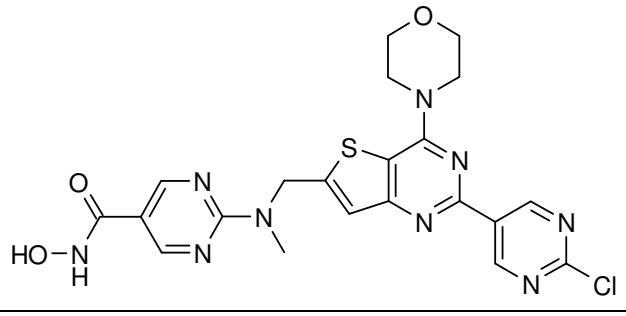
98	
99	
100	
101	

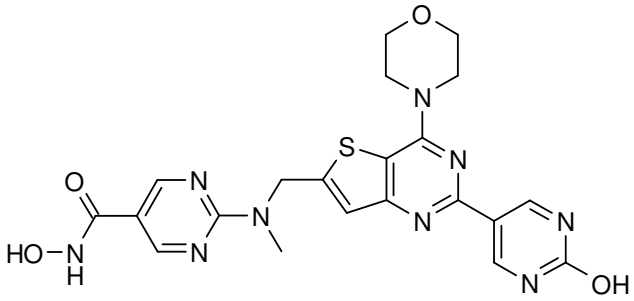
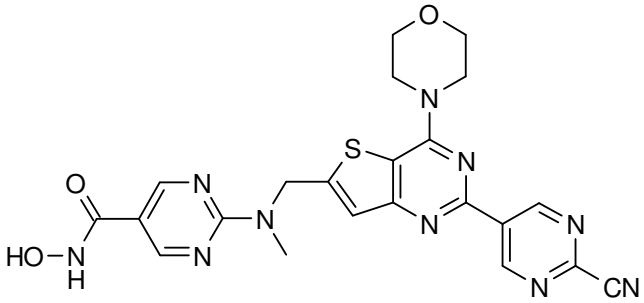
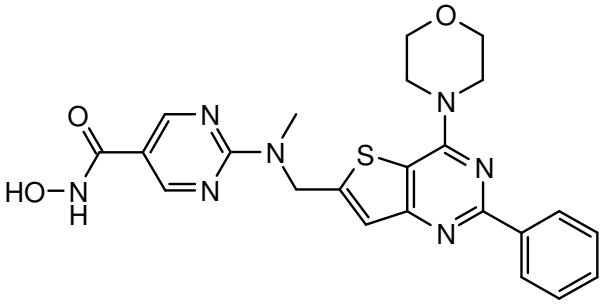
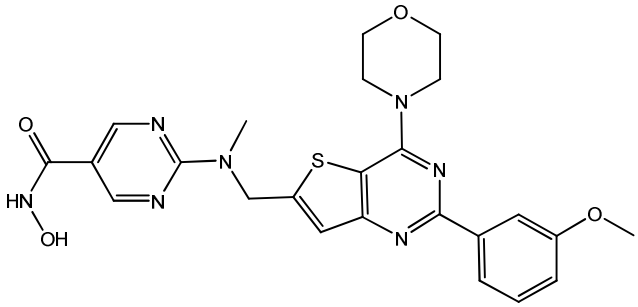
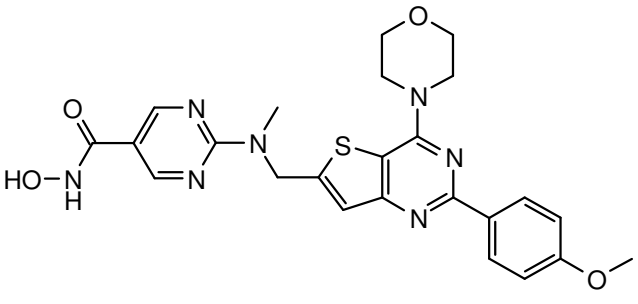
102	
103	
104	
105	
106	

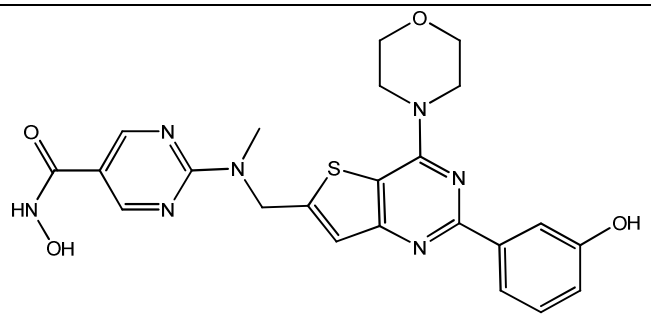
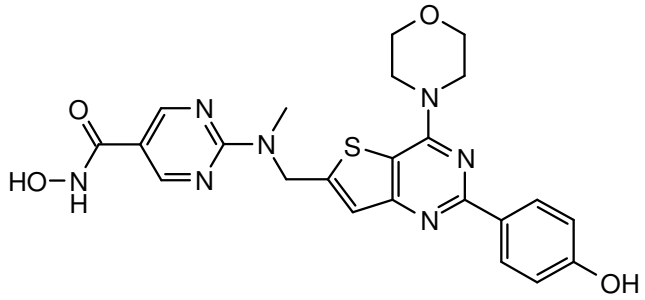
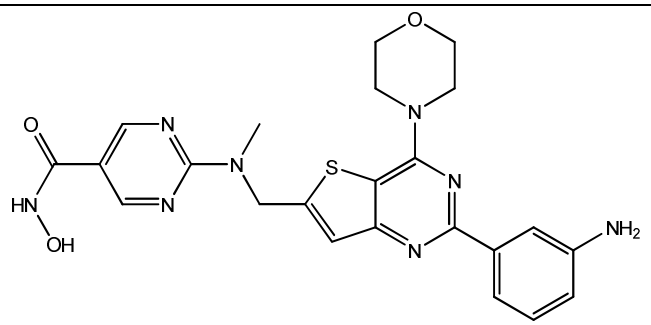
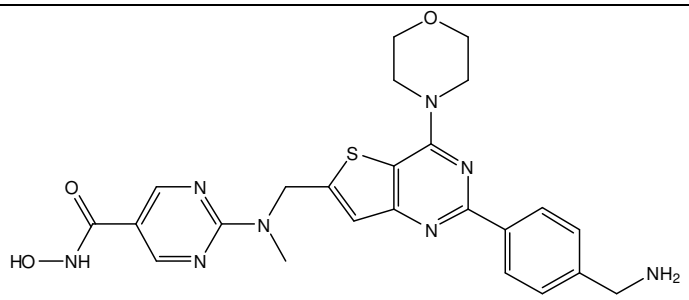
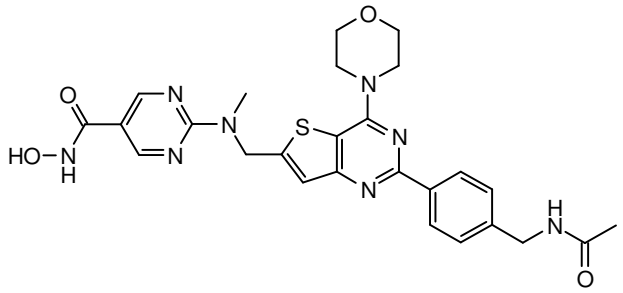
107	
108	
109	
110	
111	

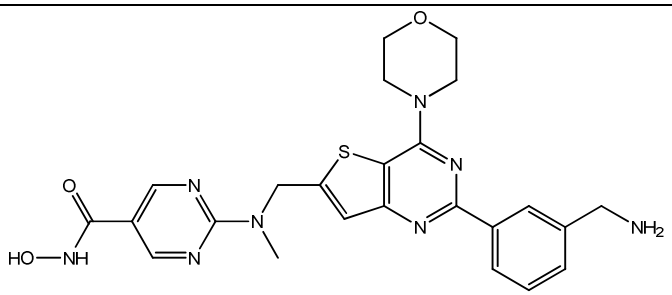
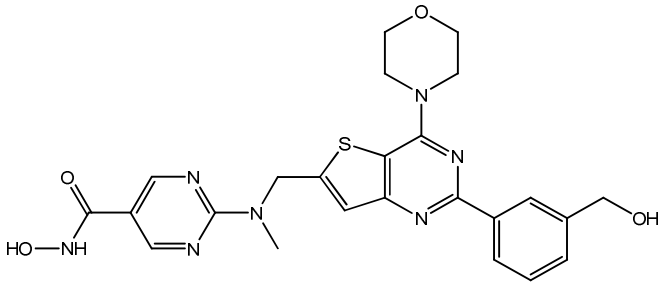
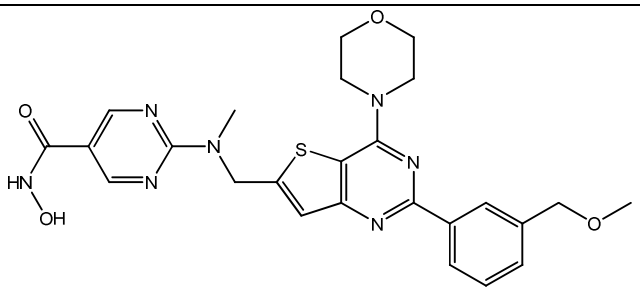
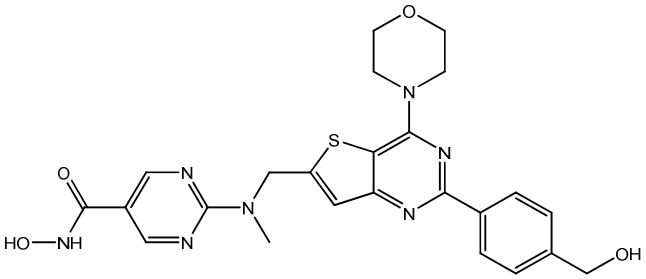
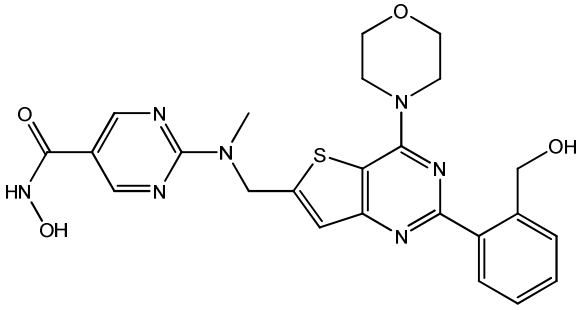
112	
113	
114	
115	
116	

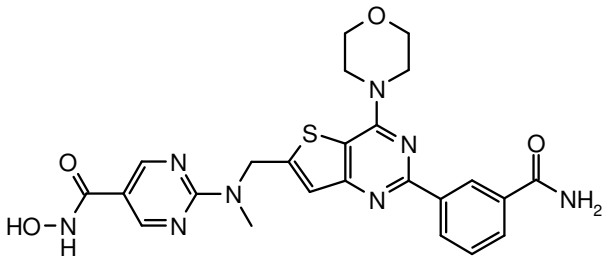
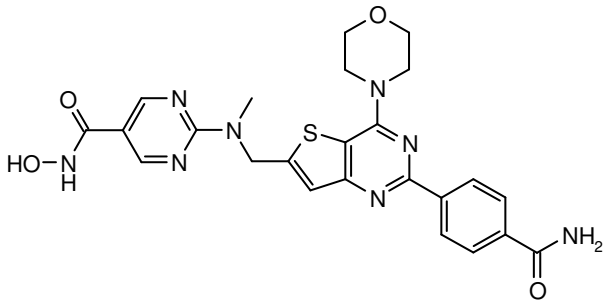
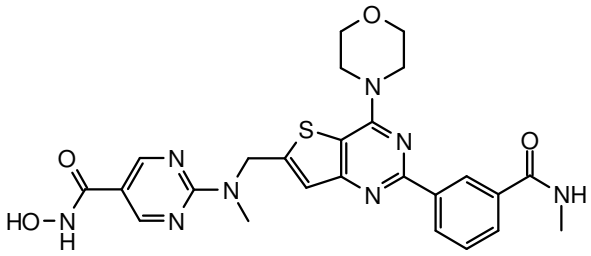
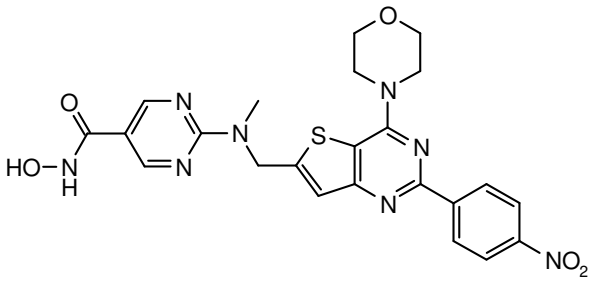
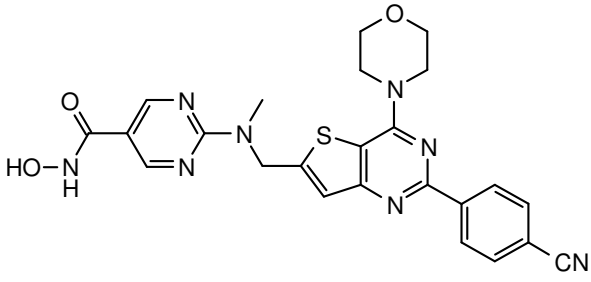
117	
118	
119	
120	
121	

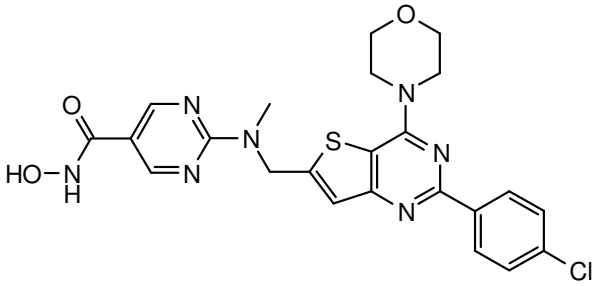
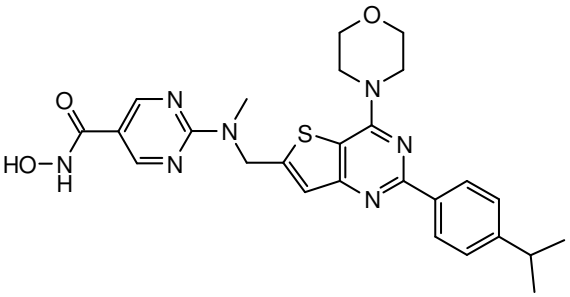
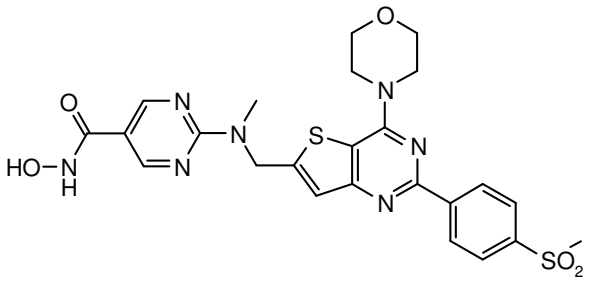
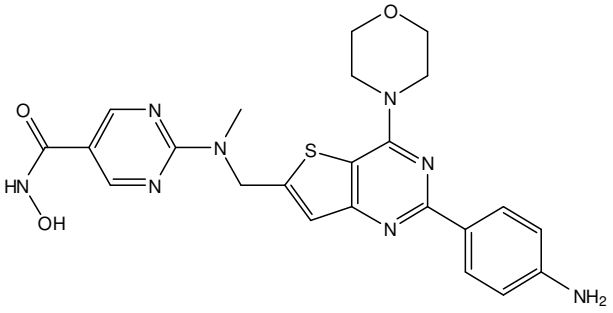
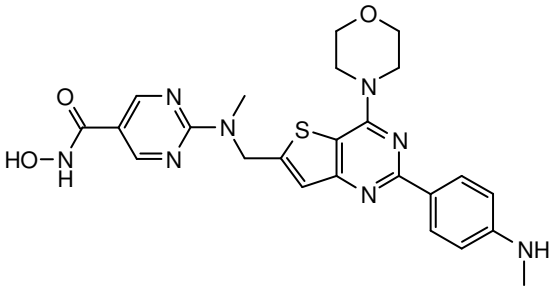
122	
123	
124	
125	
126	

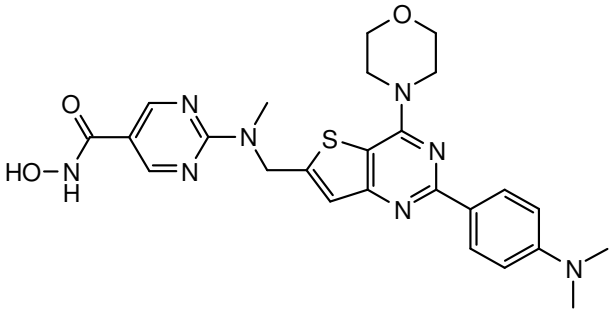
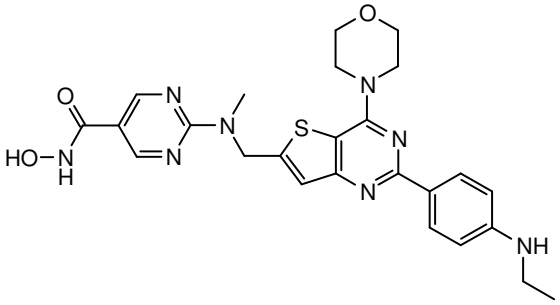
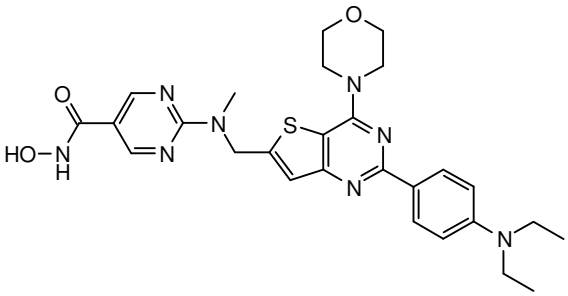
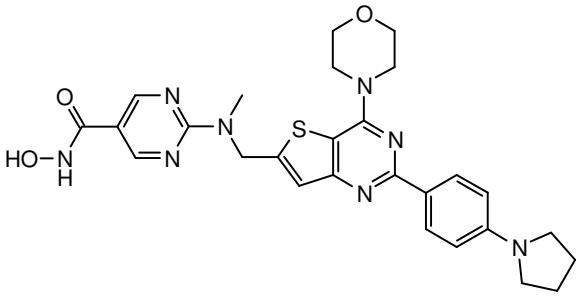
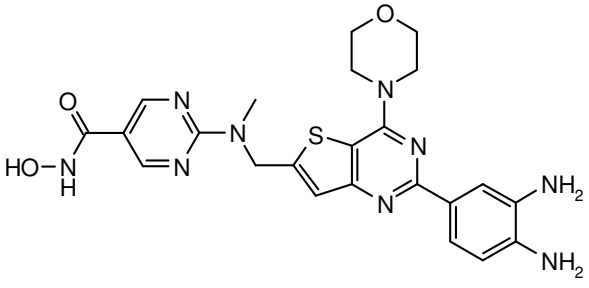
127	
128	
129	
130	
131	

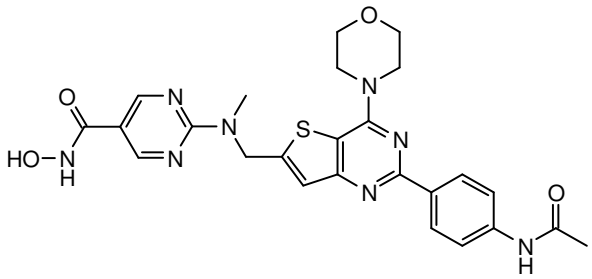
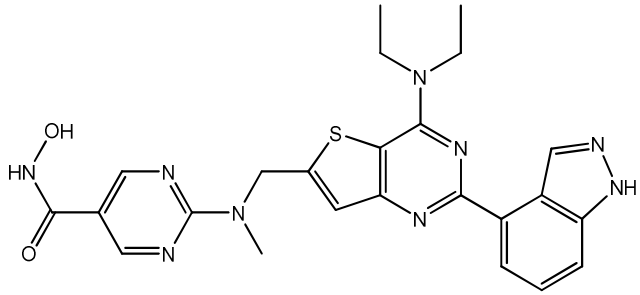
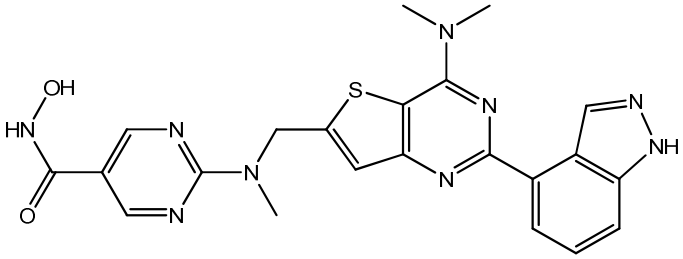
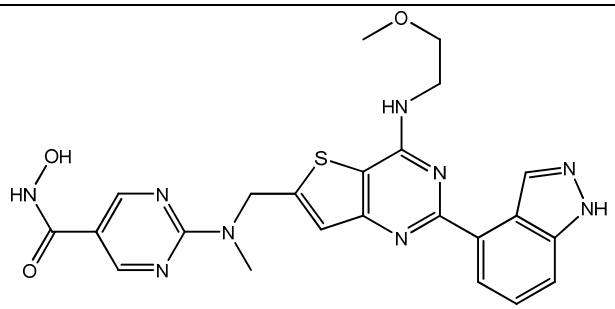
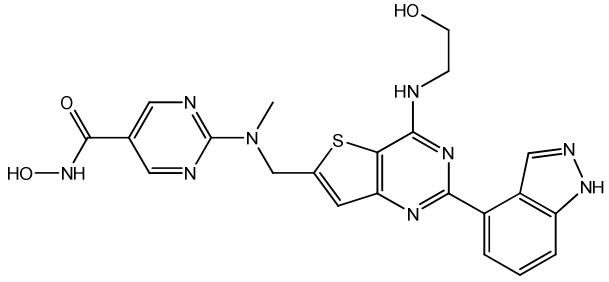
132	
133	
134	
135	
136	

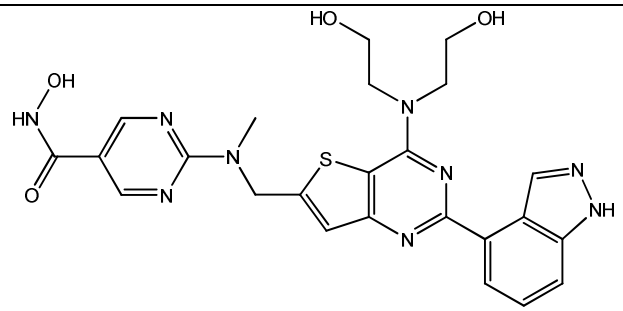
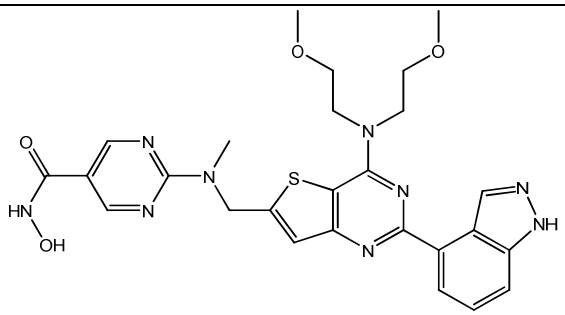
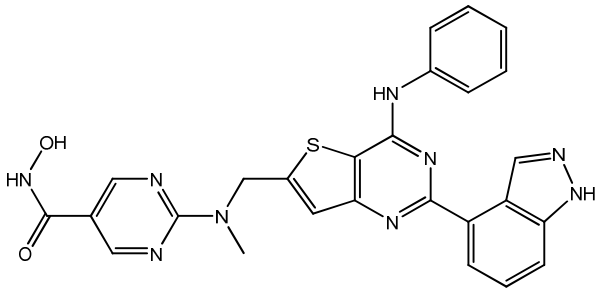
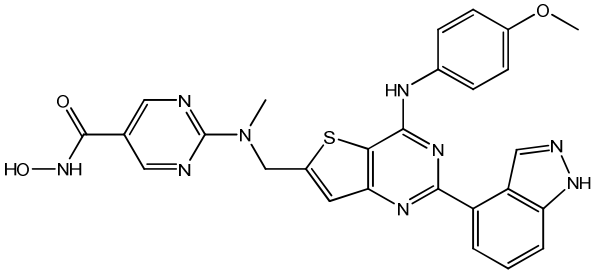
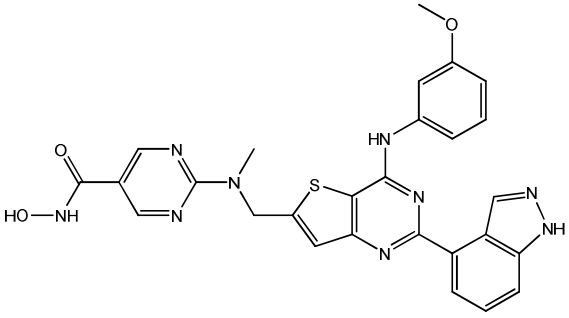
137	
138	
139	
140	
141	

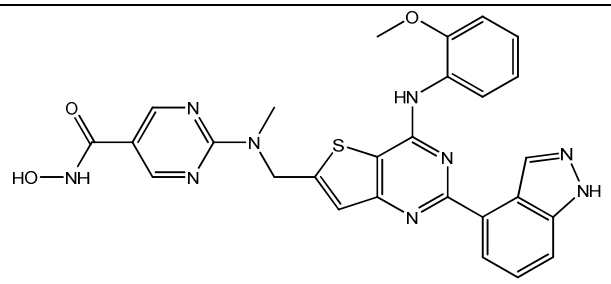
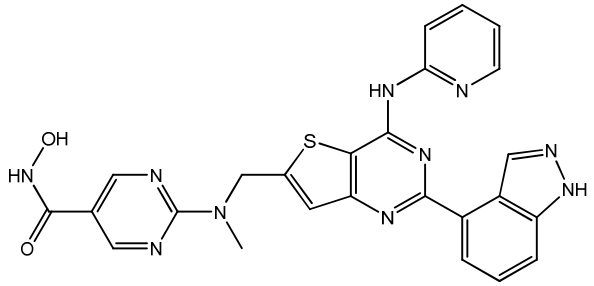
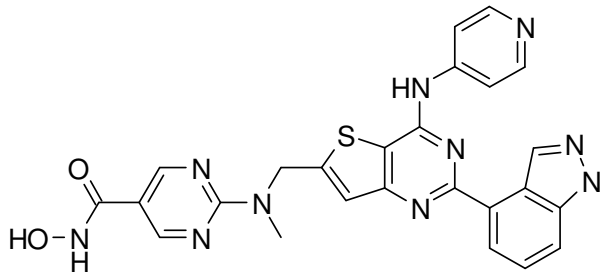
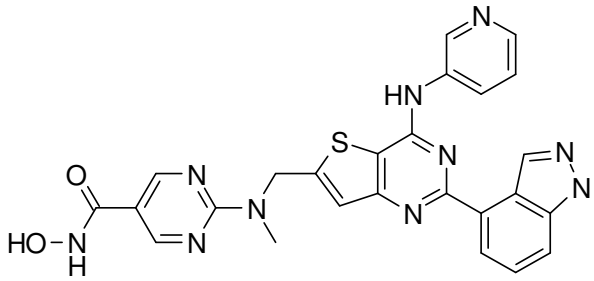
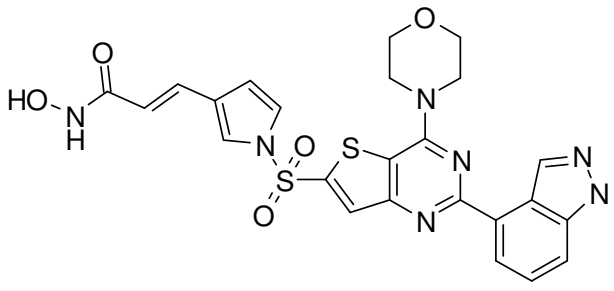
142	
143	
144	
145	
146	

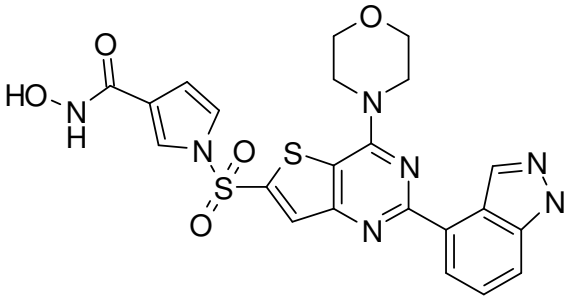
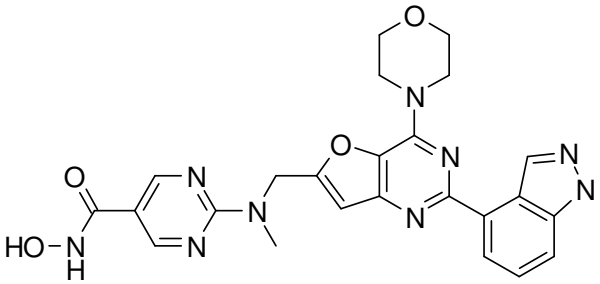
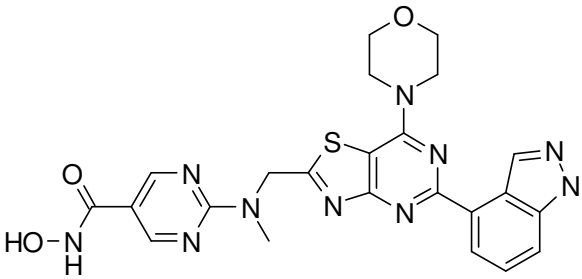
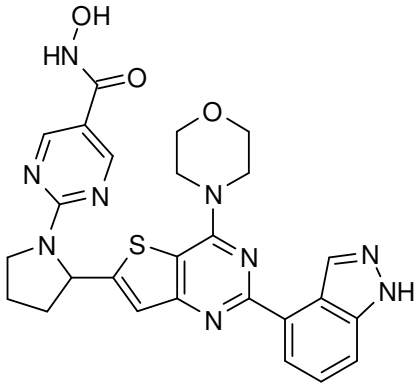
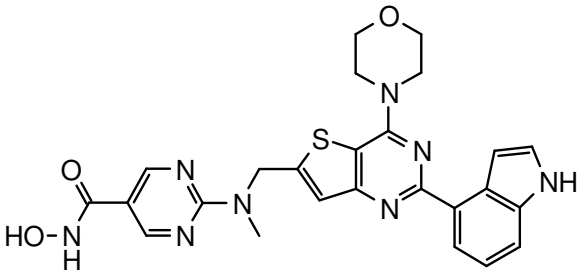
147	
148	
149	
150	
151	

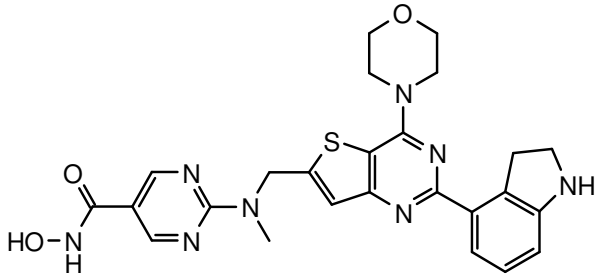
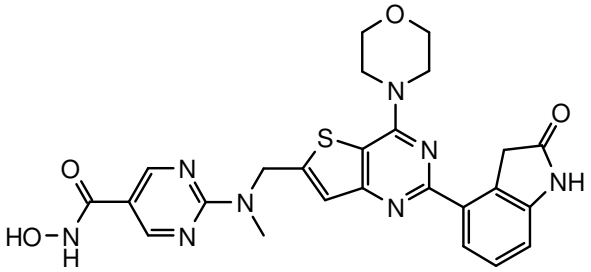
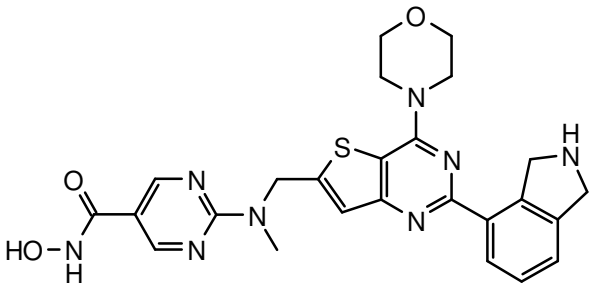
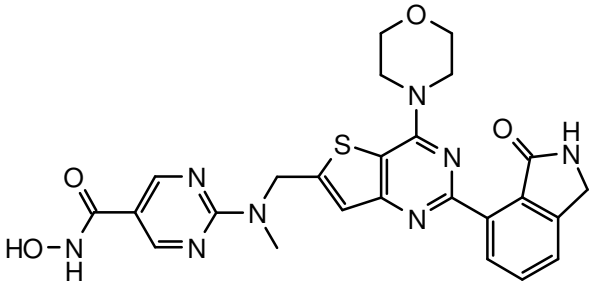
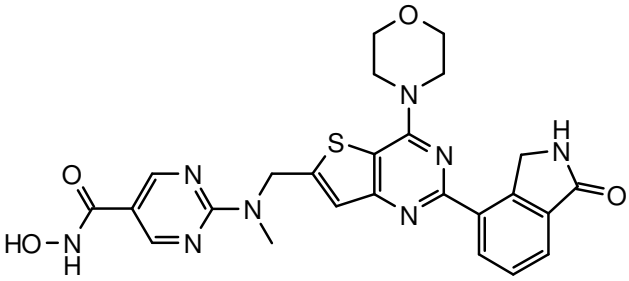
152	
153	
154	
155	
156	

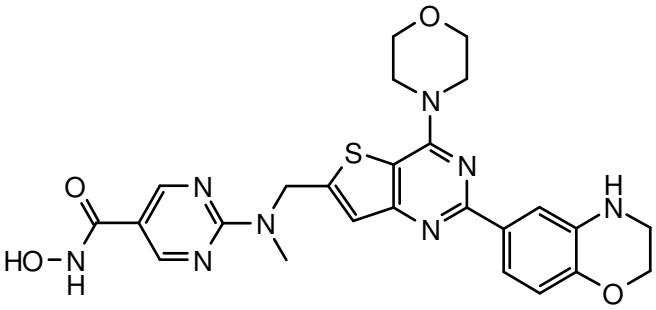
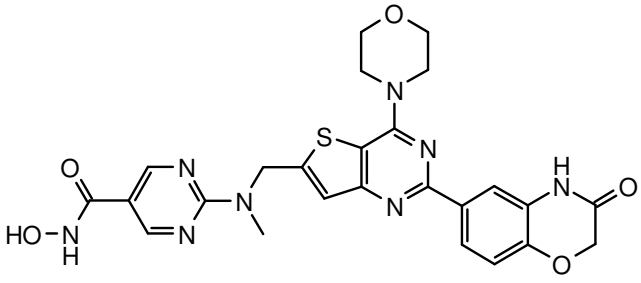
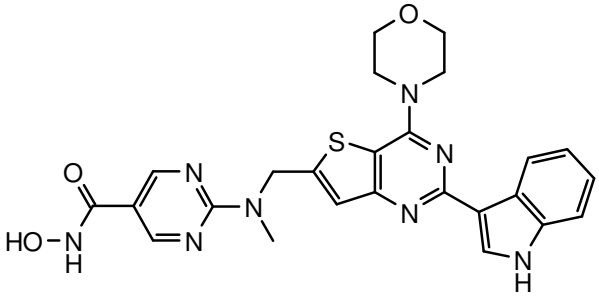
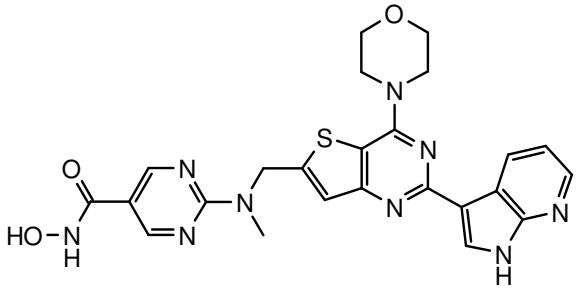
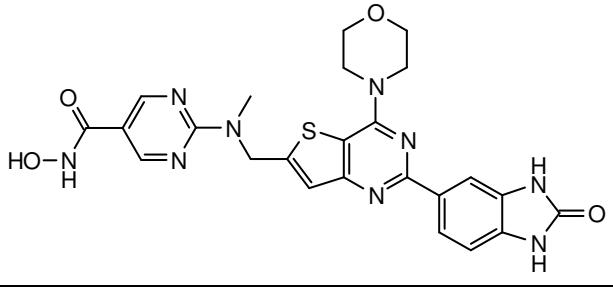
157	
158	
159	
160	
161	

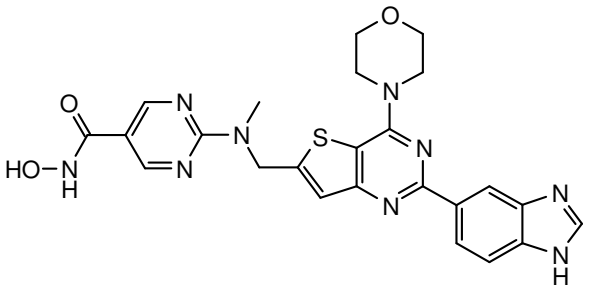
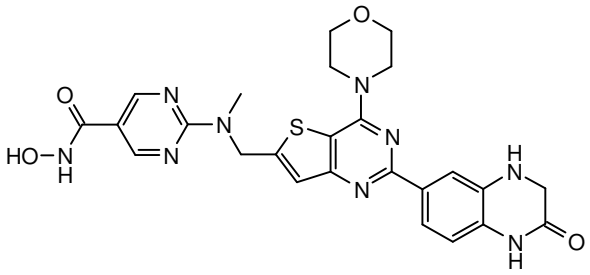
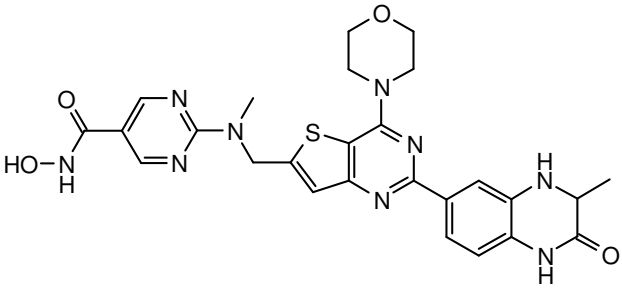
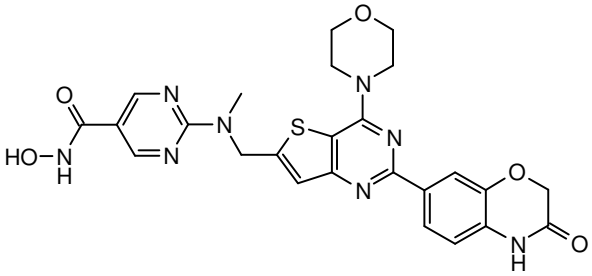
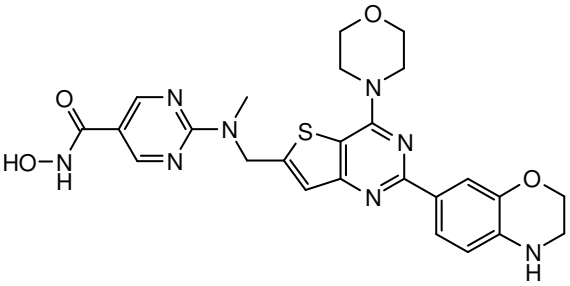
162	
163	
164	
165	
166	

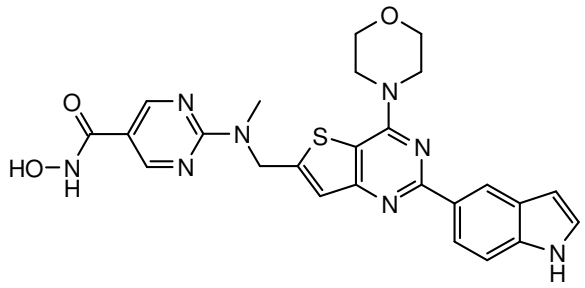
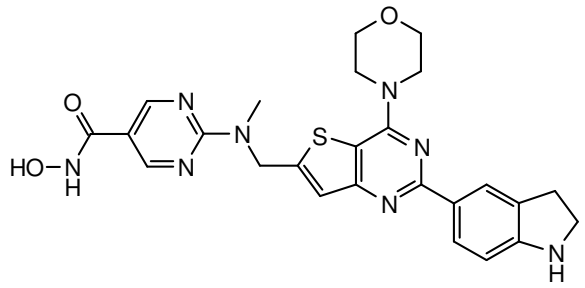
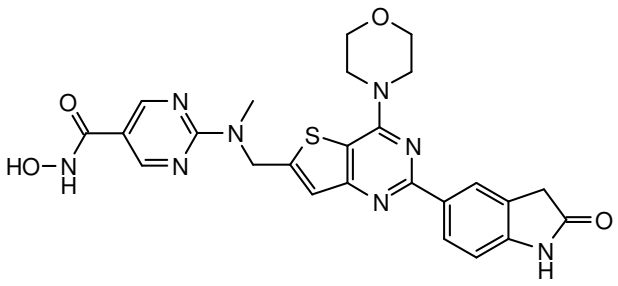
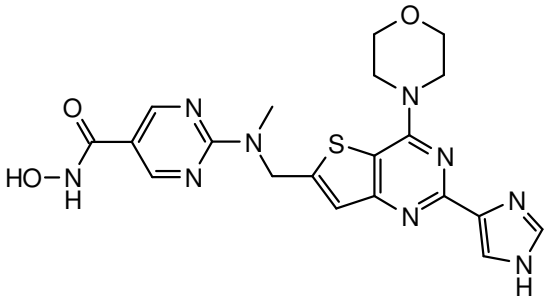
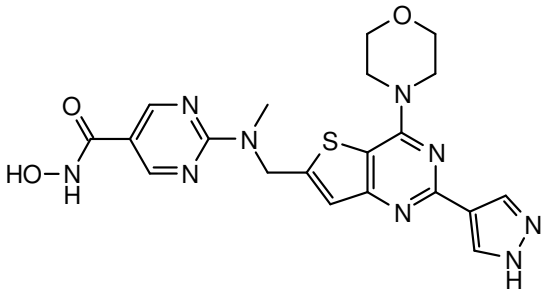
167	
168	
169	
170	
171	

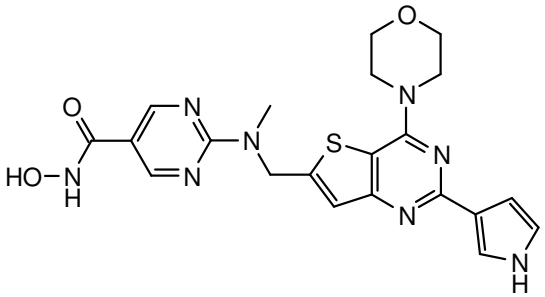
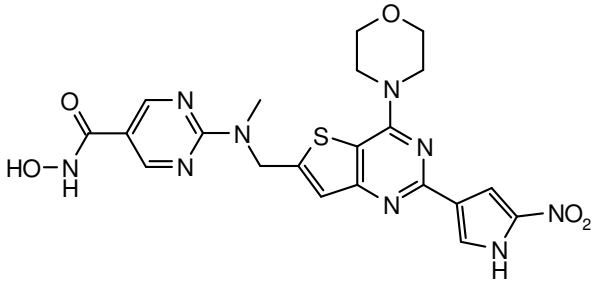
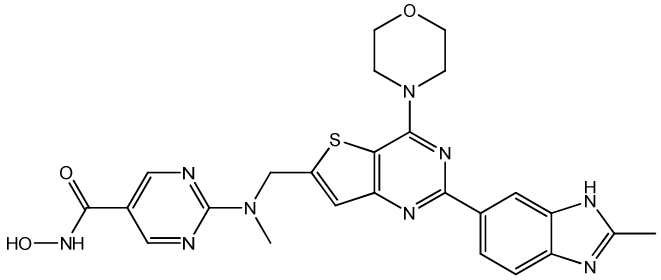
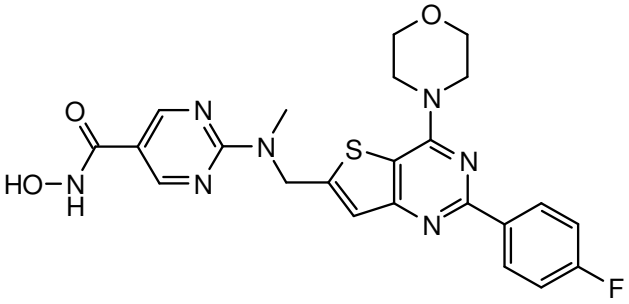
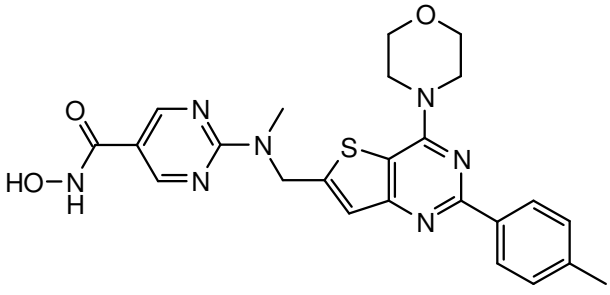
172	
173	
174	
175	
176	

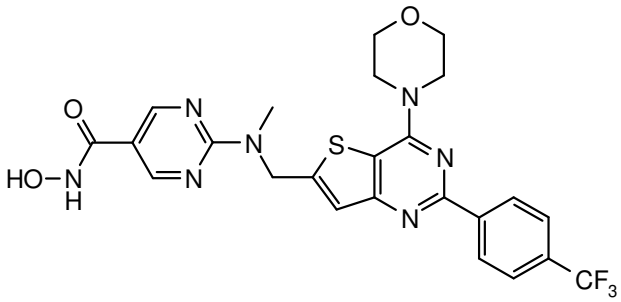
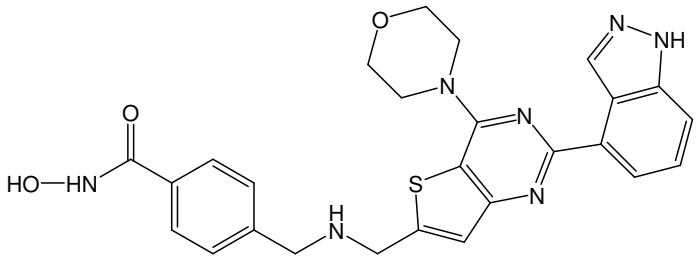
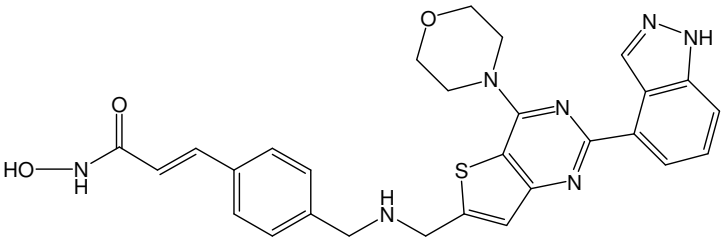
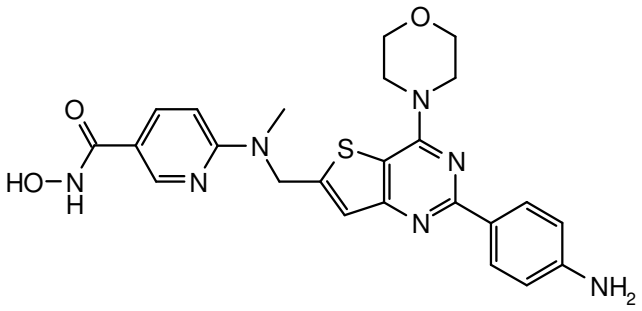
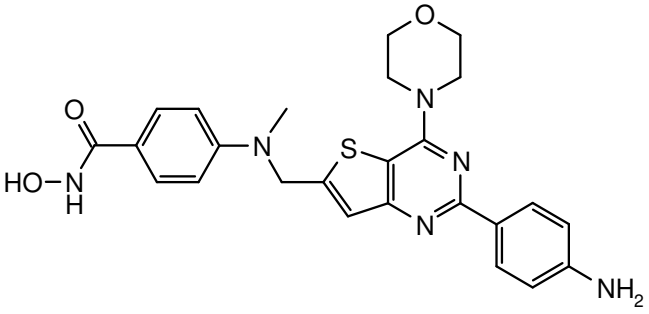
177	
178	
179	
180	
181	

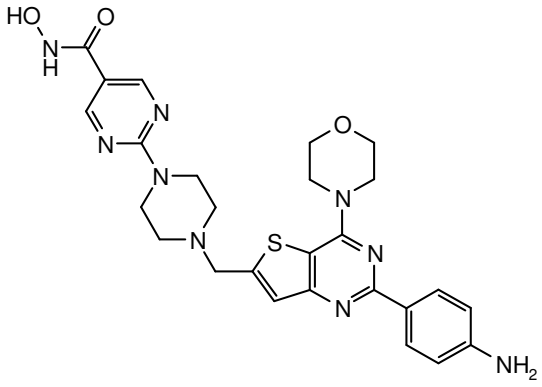
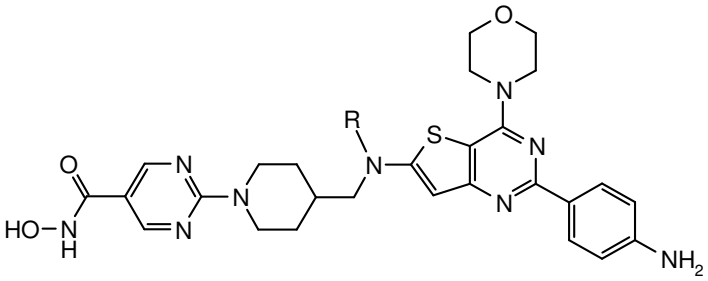
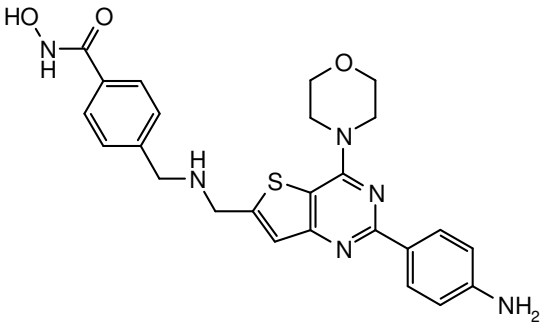
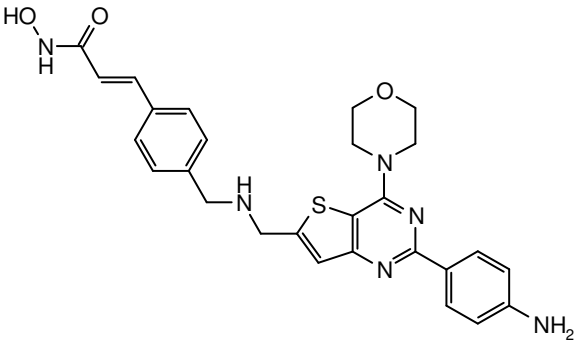
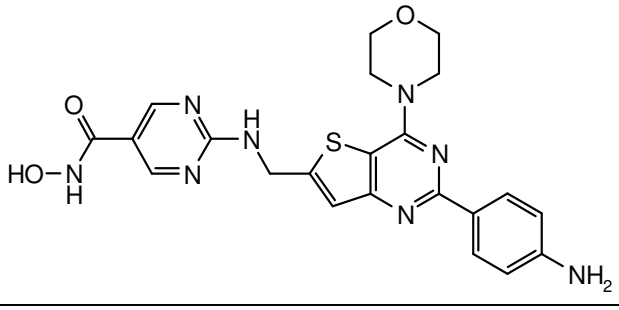
182	
183	
184	
185	
186	

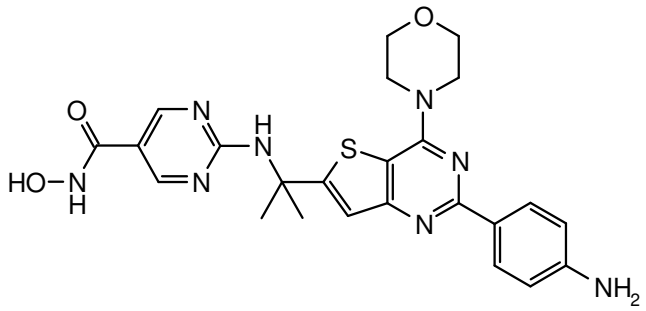
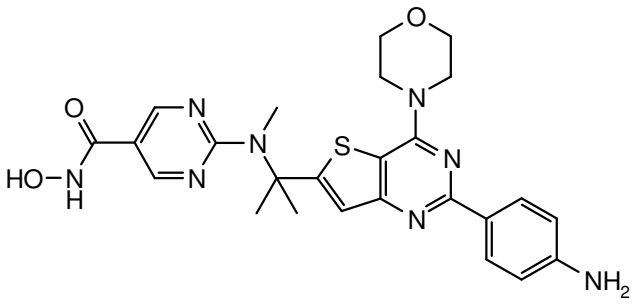
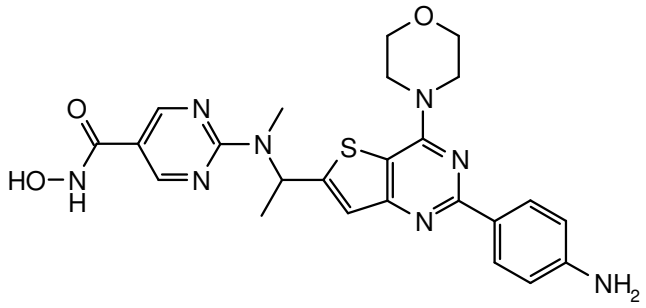
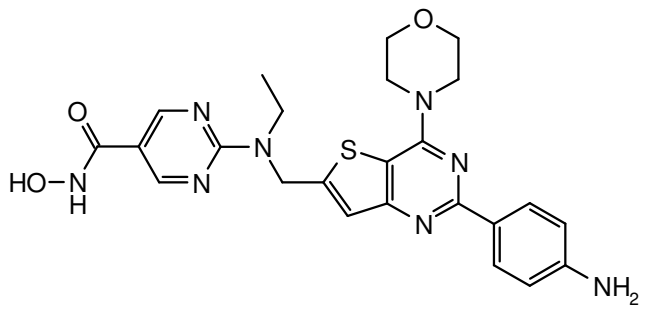
187	
188	
189	
190	
191	

192	
193	
194	
195	
196	

197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	

207	
208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	
215	

[086] A invenção ainda fornece métodos para a prevenção ou tratamento de doenças ou condições que envolvem proliferação aberrante, diferenciação ou sobrevivência de células. Em uma modalidade, a invenção ainda prevê a utilização de um ou mais compostos da invenção na fabricação de um medicamento para deter ou reduzir doenças que envolvam proliferação aberrante, diferenciação ou sobrevivência de

células. Em modalidades preferidas, a doença é um câncer. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método de tratamento do câncer em um indivíduo que necessite de tratamento, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[087] O termo "câncer" se refere a qualquer câncer causado pela proliferação de células neoplásicas malignas, tal como tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas e semelhantes. Por exemplo, cânceres incluem, mas não estão limitados a, mesotelioma, leucemias e linfomas, tal como linfomas cutâneos de célula T (LCCT), linfomas não cutâneos de célula T periférica, linfomas associados ao vírus linfotrópico de célula T humana (HTLV), tal como leucemia/linfoma de célula T do adulto (ATLL), linfoma de célula B, leucemias não linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide crônica, leucemia mielóide aguda, linfomas e mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin, leucemia linfática aguda (LLA, leucemia linfática crônica (LLC), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma de célula T do adulto, leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC) ou carcinoma hepatocelular. Exemplos adicionais incluem a síndrome mielodisplásica, tumores sólidos infantis, tal como tumores cerebrais, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores ósseos e sarcomas de tecidos macias, tumores sólidos comuns de adultos, tal como câncer na cabeça e pescoço (por exemplo, oral, de laringe, nasofaringe e esôfago), cânceres geniturinários (por exemplo, de próstata, bexiga, rim, útero, ovário e testículo), câncer de pulmão

(por exemplo, célula pequena e célula não pequena), câncer de mama, câncer pancreático, melanoma e outros cânceres de pele, câncer de estômago, tumores cerebrais, tumores relacionados à síndrome de Gorlin (por exemplo, meduloblastoma, meningioma etc.) e câncer de fígado. Formas adicionais exemplares de câncer que podem ser tratados pelos compostos em questão incluem, mas não estão limitados a, câncer de músculo esquelético ou liso, câncer de estômago, câncer do intestino delgado, carcinoma do reto, câncer da glândula salivar, câncer endometrial, câncer adrenal, câncer anal, câncer retal, câncer de tireóide e câncer pituitário.

[088] Cânceres adicionais, em que os compostos descritos aqui podem ser úteis na prevenção, tratamento e estudo são, por exemplo, carcinoma de cólon, carcinoma polipose adenomatosa familiar e câncer colorretal hereditário não-polipose ou melanoma. Além disso, cânceres incluem, mas não estão limitados a, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de língua, carcinoma de glândulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, câncer de tireóide (carcinoma medular e papilar de tireóide, carcinoma renal, carcinoma parênquima do rim, carcinoma do colo de útero, carcinoma do corpo uterino, carcinoma de endométrio, carcinoma do corion, carcinoma testicular, carcinoma urinário, melanoma, tumores cerebrais, tal como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma e tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma da vesícula biliar, carcinoma brônquico, mieloma múltiplo, basalioma, teratomoa, retinoblastoma, melanoma coróide, seminoma, rabdomiossarcoma, craniofaringeoma, osteossarcoma, condrossarcoma, miosarcoma, lipossarcoma, fibrossarcoma,

sarcoma de Ewing e plasmocitoma. Em um aspecto da invenção, a presente invenção prevê a utilização de um ou mais compostos da invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[089] Em uma modalidade, a presente invenção inclui a utilização de um ou mais compostos da invenção na fabricação de um medicamento que adicionalmente evita proliferação aberrante, diferenciação ou sobrevivência de células. Por exemplo, compostos da invenção podem ser úteis para evitar que tumores aumentem de tamanho ou desencadeiem um estado metastático. Os compostos em questão podem ser administrados para deter a progressão ou avanço do câncer ou para induzir apoptose no tumor ou inibir angiogênese no tumor. Além disso, a presente invenção inclui a utilização dos compostos em questão para evitar um reaparecimento do câncer.

[090] Essa invenção também abrange o tratamento ou prevenção de distúrbios de proliferação celular, tal como hiperplasias, displasias e lesões pré-cancerosas. A displasia é a mais antiga forma de lesão pré-cancerosa reconhecível em uma biópsia por um patologista. Os compostos abordados podem ser administrados com a finalidade de evitar que tais hiperplasias, displasias ou lesões pré-cancerosas continuem a expandir ou se tornem cancerosas. Exemplos de lesões pré-cancerosas podem ocorrer no tecido da pele, esôfago, mama e tecido intra-epitelial cervical.

[091] "Terapia de combinação" inclui a administração dos compostos em questão em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos (tal como, mas não limitados a, um segundo e diferente agente antineoplásico) e terapias antidroga (tal como, mas não limitadas a, cirurgia

ou radioterapia). Por exemplo, os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com outros compostos farmaceuticamente ativos, preferivelmente compostos que sejam capazes de melhorar o efeito dos compostos da invenção. Os compostos da invenção podem ser administrados simultaneamente (como uma preparação única ou preparação separada) ou seqüencialmente à outra terapia de droga. Em geral, uma terapia de combinação prevê administração de duas ou mais drogas durante um ciclo ou curso de terapia único.

[092] Em um aspecto da invenção, os compostos em questão podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes separados que modulam proteína quinases envolvidas em vários estados de doença. Exemplos de tais quinases podem incluir, mas não estão limitadas a: serina/treonina quinases específicas, tirosina quinases específicas receptoras e tirosina quinases específicas não receptoras. Serina/treonina quinases incluem proteína quinases ativadas por mitógeno (MAPK), quinase específica de meiose (MEK), RAF e quinase aurora. Exemplos de famílias quinase receptoras incluem receptora de fator de crescimento epidérmico (EGFR) (por exemplo, HER2/neu, HER3, HER4, ErbB, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Xmrk, DER, Let23); receptora de fator de crescimento fibroblástico (FGF) (por exemplo, FGF-R1, GFF-R2/BEK/CEK3, FGF-R3/CEK2, FGF-R4/TKF, KGF-R); receptora de fator de crescimento/dispersão de hepatócito (HGFR) (por exemplo, MET, RON, SEA, SEX); receptora de insulina (por exemplo, IGFI-R); Eph (por exemplo, CEK5, CEK8, EBK, ECK, EEK, EHK-1, EHK-2, ELK, EPH, ERK, HEK, MDK2, MDK5, SEK); Axl (por exemplo Mer/Nyk, Rse); RET; e receptora de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) (por exemplo PDGFα-R, PDGβ-R,

CSF1-R/FMS, SCF-R/C-KIT, VEGF-R/FLT, NEK/FLK1, FLT3/FLK2/STK-1). Famílias tirosina quinase não receptoras incluem, mas não estão limitadas a, BCR-ABL (por exemplo, $p43^{abl}$, ARG); BTK (por exemplo, ITK/EMT, TEC); CSK, FAK, FPS, JAK, SRC, BMX, FER, CDK e SYK.

[093] Em outro aspecto da invenção, os compostos em questão podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes separados que modulam processos ou alvos biológicos não-quinase. Esses alvos incluem histona desacetilases (HDAC), DNA metiltransferase (DNMT), proteínas de choque térmico (por exemplo, HSP90) e proteossomas.

[094] Em uma modalidade preferida, os compostos abordados podem ser combinados com agentes antineoplásicos (por exemplo, moléculas pequenas, anticorpos monoclonais, RNA antisense e proteínas de fusão) que inibem um ou mais alvos biológicos, tal como Zolinza, Tarceva, Iressa, Tykerb, Gleevec, Sutent, Sprycel, Nexavar, Sorafinib, CNF2024, RG108, BMS387032, Affinitak, Avastin, Herceptin, Erbitux, AG24322, PD325901, ZD6474, PD184322, Obatodax, ABT737 e AEE788. Tais combinações podem melhorar a eficácia terapêutica, excedendo a eficácia alcançada por qualquer agente sozinho e podem evitar ou retardar o aparecimento de variantes mutacionais resistentes.

[095] Em certas modalidades preferidas, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente quimioterápico. Agentes quimioterápicos englobam uma grande variedade de tratamentos terapêuticos no campo da oncologia. Esses agentes são administrados em vários estágios da doença com a finalidade de diminuir tumores, destruir células cancerosas remanescentes que sobraram após cirurgia, induzir

redução, manter redução e/ou aliviar sintomas relacionados ao câncer ou seu tratamento. Exemplos de tais agentes incluem, mas não estão limitados a, agentes alquilantes, tais como derivados de gás mostarda (Mecloretamina, cilofosfamida, clorambucil, melfalano, ifosfamida), etileniminas (tiotepa, hexametilmelanina), Alquilsulfonatos (Busulfan), Hidrazinas e Triazinas (Altretamina, Procarbazina, Dacarbazina e Temozolomida), Nitrosouréias (Carmustina, Lomustina e Estreptozocina), Ifosfamida e sais de metal (Carboplatina, Cisplatina e Oxaliplatina); alcalóides de planta, tais como Podofilotoxinas (Etoposide e, em seguida, isopide), Taxanos (Paclitaxel e Docetaxel), alcalóides de Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vindesina e Vinorelbina), e análogos de Camptotecano (Irinotecano e Topotecano); antibióticos antitumorais, tais como Cromomicinas (Dactinomicina e Plicamicina), Antraciclinas (Doxorrubicina, Daunorrubicina, Epirrubicina, Mitoxantrone, Valrrubicina e Idarrubicina), e antibióticos diversos, tais como Mitomicina, Actinomicina e Bleomicina; antimetabólitos, tais como antagonistas de ácido fólico (Metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed, Aminopterina), antagonistas de pirimidina (5-Fluoruracil, Floxuridine, Citarabina, Capecitabina e Gencitabina), antagonistas de purina (6- Mercaptopurina e 6-Tioguanina) e inibidores de adenosina deaminase (Cladribina, Fludarabina, Mercaptopurina, Clofarabina, Tioguanina, Nelarabina e Pentostatina); inibidores de topoisomerase, tais como inibidores de topoisomerase I (Ironotecano, Topotecano) e inibidores de topoisomerase II (Amsacrina, etoposide, etoposide fosfato, teniposide); anticorpos monoclonais (Alemtuzumab, Gemtuzumab, Ozogamicina, Rituximab, Trastuzumab, Ibritumomab Tioxetan,

Cetuximab, Panitumumab, Tositumomab, Bevacizumab) e diversas antineoplasias, tais como inibidores de ribonucleotídeo redutase (Hidroxiuréia); inibidor de esteróide adrenocortical (Mitotano), enzimas (Asparaginase e Pegaspargase); agentes antimicrotúbulos (Estramustina); e Retinóides (Bexaroteno, Isotretinoína, Tretinoína (ATRA).

[096] Em certas modalidades preferidas, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente quimiopreventivo. Agentes quimiopreventivos agem para proteger o corpo ou minimizar os efeitos colaterais da quimioterapia. Exemplos de tais agentes incluem, mas não estão limitados a, amifostina, mesna e dexrazoxano.

[097] Em um aspecto da invenção, os compostos em questão são administrados em combinação com radioterapia. Radiação é comumente administrada internamente (implantação de material radioativo próximo ao sítio do câncer) ou externamente a partir de uma máquina que emprega fóton (raios-X ou raio gama) ou radiação de partícula. A terapia de combinação compreende ainda tratamento de radiação, o tratamento de radiação pode ser realizado em qualquer momento adequado contanto que um efeito benéfico da co-ação da combinação dos agentes terapêuticos e tratamento de radiação seja alcançado. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico ainda é alcançado quando o tratamento de radiação é temporariamente retirado da administração dos agentes terapêuticos, talvez por dias ou até mesmo semanas.

[098] Será apreciado que os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com um agente imunoterápico. Uma forma de imunoterapia é a geração de uma resposta imune específica de tumor sistêmica ativa de origem hospedeira

através da administração de uma composição de vacina em um sítio distante do tumor. Vários tipos de vacinas têm sido propostas, incluindo vacinas de antígeno de tumor isolado e vacinas anti-idiotipo. Outra abordagem é a utilização de células tumorais do indivíduo a ser tratado ou um derivado de tais células (revisto por Schirrmacher *et al.* (1995) J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121:487). A Patente dos Estados Unidos N° 5.484.596, Hanna Jr. *et al.* reivindica um método para tratar um carcinoma ressecável evitando reaparecimento ou metástases, compreendendo remover cirurgicamente o tumor, dispersar as células com colagenase, irradiar as células e vacinar o paciente com pelo menos três doses consecutivas de cerca de 10^7 células.

[099] Será apreciado que os compostos da invenção podem ser vantajosamente utilizados em conjunto com um ou mais agentes terapêuticos adjuvantes. Exemplos de agentes adequados para terapia adjuvante incluem um agonista $5HT_1$, tal como um triptano (por exemplo, sumatriptano ou Naratriptano), um agonista de adenosina A1, um ligante PE; um modulador de NMDA, tal como um antagonista de glicina, um bloqueador de canal de sódio (por exemplo, lamotrigina), um antagonista de substância P (por exemplo, um antagonista NK_1), um canabinóide; acetaminofeno ou fenacetina; um inibidor da 5-lipoxigenase, um antagonista de receptor de leucotrienos, um DMARD (por exemplo. metotrexato); gabapentina e compostos relacionados; um antidepressivo tricíclico (por exemplo, amitriptillina); uma droga antiepiléptica estabilizante de neurônio, um inibidor de absorção monoaminérgico (por exemplo, venlafaxina), um inibidor de metaloproteinases de matriz, um inibidor de

sintase de óxido nítrico (NOS), tal como um iNOS ou um inibidor nNOS, um inibidor da liberação ou ação de fator-alfa de necrose tumoral; uma terapia de anticorpo, tal como uma terapia de anticorpo monoclonal, um agente antiviral, tal como um inibidor nucleosídeo (por exemplo, lamivudina) ou um modulador de sistema imune (por exemplo, interferon), um analgésico opióide, um anestésico local, um estimulante, incluindo cafeína; um antagonista de H_2 (por exemplo, ranitidina), um inibidor da bomba de próton (por exemplo, omeprazol); um antiácido (por exemplo, hidróxido de alumínio ou de magnésio; um antiflatulento (por exemplo, simeticona); um descongestionante (por exemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina ou levo-desoxiefedrina); um antitussígeno (por exemplo, codeína, hidrocodone, carmifen, carbetapentano ou dextrametorfano); um diurético ou uma anti-histamina sedativa ou não-sedativa.

[100] Metaloproteinases de matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases neutras dependentes de zinco coletivamente capazes de degradar praticamente todos os componentes da matriz. Mais de 20 agentes de modulação de MMP estão em desenvolvimento farmacêutico, quase metade dos mesmos são indicados para câncer. Os pesquisadores da Universidade de Toronto relataram que HDACs regulam expressão e atividade de MMP em células 3T3. Em particular, a inibição de HDAC por tricostatina A (TSA), a qual tem demonstrado evitar tumorigênese e metástase, diminui mRNA, bem como atividade zimográfica de gelatinase A (MMP2; colagenase tipo IV), uma metaloproteinase de matriz, que está por si só, envolvida em tumorigênese e metástase (Ailenberg M., M. Silverman, *Biochem*

Biophys Res Commun. 2002, 298:110-115). Outro artigo recente que discute a relação de HDAC e MMPs pode ser encontrado em Young D.A., et al., *Arthritis Research & Therapy*, 2005, 7:503. Além disso, a comunalidade entre HDAC e inibidores de MMPs é a funcionalidade de ligação de zinco dos mesmos. Portanto, em um aspecto da invenção, compostos da invenção podem ser utilizados como inibidores de MMP e podem ser úteis no tratamento de distúrbios relacionados ou associados à desregulação de MMP. A sobre-expressão e ativação de MMPs são conhecidas por induzir destruição de tecido e também estão associadas a uma série de doenças específicas, incluindo artrite reumatóide, doença periodontal, câncer e aterosclerose.

[101] Os compostos também podem ser utilizados no tratamento de um distúrbio envolvido, relacionado ou associado à desregulação de histona desacetilase (HDAC). Há uma série de distúrbios que têm sido responsabilizados ou conhecidos por serem mediados pelo menos em parte, por atividade de HDAC, em que atividade de HDAC é conhecida por desempenhar um papel de desencadear o início da doença, ou cujos sintomas são conhecidos ou foram amenizados por inibidores de HDAC. Distúrbios desse tipo que são esperados a serem passíveis de tratamento com os compostos da invenção incluem o seguinte, mas não estão limitados a: distúrbios anti-proliferativos (por exemplo, cânceres), doenças neurodegenerativas, incluindo a Doença de Huntington, doença de Poliglutamina, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Convulsões, Degeneração estriatonigral, Paralisia supranuclear progressiva, Distonia de torção, Tortícolis espasmódica e discinesia, Tremor familiar, Síndrome de Gilles

de la Tourette, Doença Difusa do corpo de Lewy, Paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, Hemorragia intracerebral, Esclerose lateral primária, Atrofia muscular espinhal, Esclerose lateral amiotrófica, Polineuropatia intersticial hipertrófica, Retinite pigmentosa, Atrofia óptica hereditária, Paraplegia espástica hereditária, Ataxia progressiva e Síndrome de Shy-Drager, Doenças metabólicas, incluindo diabetes tipo 2, Doenças degenerativas do olho, incluindo Glaucoma, Degeneração macular relacionada com a idade, Glaucoma rubeótico; Doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imune, incluindo Artrite reumatóide (AR), Osteoartrite, Artrite crônica juvenil, Doença enxerto versus hospedeiro, Psoríase, Asma, Espondiloartropatia, Doença de Crohn, Doença inflamatória intestinal, Colite ulcerosa, Hepatite alcoólica, Diabetes, Síndrome de Sjoegrens, Esclerose múltipla, Espondilite anquilosante, Glomerulopatia membranosa, Dor Discogênica, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença que envolve angiogênese, incluindo câncer, psoríase, artrite reumatóide, distúrbios psicológicos, incluindo doença bipolar, esquizofrenia, mania, depressão e demência; Doenças Cardiovasculares, incluindo a prevenção e tratamento de danos de tecidos do miocárdio ou vasculares relacionados a reperfusão ou relacionados a isquemia, insuficiência cardíaca, reestenose e arteriosclerose, Doenças fibróticas, incluindo fibrose hepática, fibrose cística e angiofibroma, Doenças infecciosas, incluindo infecções Fúngicas, tais como Candidíase ou Candida Albicans, Infecções bacterianas, Infecções virais, tais como Herpes Simplex, poliovírus, rinovírus e Coxsackievírus, Infecções por protozoários, tal como Malária, infecção por Leishmania,

Infecção por Trypanosoma brucei, Toxoplasmose e Coccidiose e Distúrbios hematopoiéticos, incluindo talassemia, anemia e anemia falciforme.

[102] Os compostos também podem ser utilizados no tratamento de um distúrbio envolvido, relacionado ou associado à desregulação de alvo mamífero de rapamicina (mTOR). Desregulação de mTOR tem sido responsabilizada ou mostrada estar envolvida em uma variedade de distúrbios. Em certos casos, atividade de mTOR está envolvida em desencadear o início da doença, enquanto que, em outros casos, os sintomas são conhecidos ou foram aliviados por inibidores de atividade de mTOR. Distúrbios desse tipo que são esperados a serem passíveis de tratamento com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a cânceres, incluindo câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula não pequena e câncer de pulmão de célula pequena, câncer pancreático, mieloma múltiplo, câncer no cérebro, incluindo glioblastoma multiforme, glioma maligno e gliossarcoma; câncer de pele, incluindo melanoma, câncer renal, incluindo carcinoma de célula renal, câncer gástrico, câncer colorretal, câncer de cólon, linfoma, leucemia, câncer ovariano, câncer de bexiga, câncer uterino, câncer de endométrio e carcinoma de célula ilhota; reestenose, aterosclerose, distúrbios ósseos, artrite, retinopatia diabética, psoríase, hipertrofia benigna da próstata, aterosclerose, inflamação, angiogênese, distúrbios imunológicos, pancreatite e doença renal.

[103] Os compostos também podem ser utilizados no tratamento de um distúrbio envolvido, relacionado ou associado à desregulação de PI3 quinase. A atividade de PI3

quinase tem sido responsabilizada ou mostrada estar envolvida em uma variedade de distúrbios. Em certos casos, a atividade de PI3 quinase está envolvida em desencadear o início da doença, enquanto que, em outros casos, os sintomas são conhecidos ou foram aliviados por inibidores de atividade de PI3 quinase. Distúrbios desse tipo que são esperados a serem passíveis de tratamento com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a cânceres, incluindo leucemia, câncer de pele, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer uterino, câncer ovariano, câncer de próstata, câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer pancreático, câncer renal, câncer gástrico e câncer no cérebro; reestenose, aterosclerose, doenças ósseas, artrite, retinopatia diabética, psoríase, hipertrofia benigna da próstata, aterosclerose, inflamação, angiogênese, distúrbios imunológicos, pancreatite e doença renal.

[104] Em uma modalidade, compostos da invenção podem ser utilizados para induzir ou inibir apoptose, um desenvolvimento normal para processo crítico de morte celular fisiológica e homeostase. Alterações de rotas apoptóticas contribuem para a patogênese de uma variedade de doenças humanas. Compostos da invenção, tais como moduladores de apoptose, serão úteis no tratamento de uma variedade de doenças humanas com aberrações no apoptose, incluindo câncer (particularmente, mas não limitado a, linfomas foliculares, carcinomas com mutações p53, tumores da mama, próstata e ovário dependentes de hormônio, e lesões pré-cancerosas, tal como polipose adenomatosa familiar), infecções virais (incluindo, mas não limitadas a, herpes vírus, poxvírus, Epstein-Barr vírus, Sindbis vírus e adenovírus), doenças

autoimunes (incluindo, mas não limitadas a, lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite imunomediada, artrite reumatóide, psoríase, doenças inflamatórias intestinais, e diabetes mellitus autoimune), distúrbios neurodegenerativas (incluindo, mas não limitados a, doença de Alzheimer, demência relacionada a AIDS, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar), AIDS, síndromes mielodisplásicas, anemia aplástica, infartos do miocárdio associados a lesão isquêmica, acidente vascular cerebral e lesão de reperfusão, arritmia, arteriosclerose, doenças hepáticas induzidas por toxina ou induzidas por álcool, doenças hematológicas (incluindo, mas não limitadas a, anemia crônica e anemia aplástica), doenças degenerativas do sistema músculo-esquelético (incluindo, mas não limitadas a, osteoporose e artrite), rinossinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças renais e dor de câncer.

[105] Em um aspecto, a invenção fornece a utilização de compostos da invenção para o tratamento e/ou prevenção de doenças e resposta imune ou respostas imune- mediadas, tal como a prevenção ou tratamento de rejeição após transplante de materiais de enxerto, células, órgãos ou tecidos orgânicos ou sintéticos para substituir toda ou parte da função dos tecidos, tais como coração, rim, fígado, medula óssea, pele, córnea, vasos, pulmão, pâncreas, intestino, membro, músculo, tecido nervoso, duodeno, intestino delgado, célula ilhota pancreática, incluindo xenotransplantes etc; para tratar ou prevenir doença enxerto versus hospedeiro, doenças autoimunes, tais como artrite reumatóide, lúpus eritematoso

sistêmico, tireoidite, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia gravis, uveítes de diabetes tipo I, diabetes mellitus juvenil de início ou de início recente, uveítes, doença de Graves, psoríase, dermatite atópica, doença de Crohn, colite ulcerosa, vasculites, doenças mediadas por autoanticorpo, anemia aplástica, síndrome de Evan, anemia hemolítica autoimune, e semelhantes; e ainda mais para tratar doenças infecciosas causando ativação e/ou resposta imune aberrante, tal como desregulação imune induzida patógena ou traumática, incluindo, por exemplo, aquelas que são causadas por infecções de hepatite B e C, HIV, infecção por Staphilococcus aureus, encefalite viral, sepse, doenças parasitárias em que o dano é induzido por uma resposta inflamatória (por exemplo, lepra); e para prevenir ou tratar doenças do aparelho circulatório, tais como arteriosclerose, aterosclerose, vasculite, poliarterite nodosa e miocardite. Além disso, a presente invenção pode ser utilizada para prevenir/diminuir uma resposta imune associada a um tratamento de terapia de gene, tal como a introdução de genes estranhos em células autólogas e expressão do produto codificado. Assim, em uma modalidade, a invenção se refere a um método de tratar um distúrbio ou doença de resposta imune ou um distúrbio ou resposta imune-mediada em um indivíduo que necessite de tratamento, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de invenção.

[106] Em um aspecto, a invenção fornece a utilização de compostos da invenção no tratamento de uma variedade de doenças neurodegenerativas, uma lista não exaustiva das mesmas inclui: I. Distúrbios caracterizados por demência

progressiva na ausência de outros sinais neurológicos proeminentes, tal como a doença de Alzheimer; Demência senil do tipo Alzheimer; e doença de Pick (atrofia lobar); II. Síndromes combinando demência progressiva com outras anormalidades neurológicas proeminentes, tais como A) síndromes que aparecem principalmente em adultos (por exemplo, Doença de Huntington, Atrofia de múltiplos sistemas combinando demência com ataxia e/ou manifestações da doença de Parkinson, Paralisia supranuclear progressiva (Steel-Richardson-Olszewski), Doença difusa do corpo de Lewy e Degeneração Corticodentatonigral); e B) Síndromes que aparecem principalmente em crianças ou adultos jovens (por exemplo, Doença de Hallervorden-Spatz e epilepsia mioclônica familiar progressiva); III. Síndromes de anormalidades de desenvolvimento gradual de postura e movimento, tais como paralisia agitans (Doença de Parkinson), degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva, distonia de torção (espasmo de torção; distonia muscular deformante), tortícolis espasmódica e outras discinesias, tremor familiar e síndrome de Gilles de la Tourette; IV. Síndromes de ataxia progressiva, tais como degenerações cerebelares (por exemplo, degeneração cerebelar cortical e atrofia olivopontocerebelar (OPCA)); e degeneração espinocerebelar (Ataxia de Friedreich e distúrbios relacionados); V. Síndrome de falha de sistema nervoso autonômico central, (síndrome de Shy-Drager); VI. Síndromes de fraqueza e desgaste muscular sem mudanças sensoriais (doença do neurônio motor, tal como esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal (por exemplo, atrofia muscular espinhal infantil (Werdnig-Hoffman), atrofia muscular espinhal juvenil (Wohlfart-Kugelberg-Welander) e

outras formas de atrofia muscular espinhal familiar), esclerose lateral primária e paraplegia espástica hereditária; VII. Síndromes combinando fraqueza e desgaste muscular com mudanças sensoriais (atrofia muscular neural progressiva; polineuropatias familiares crônicas), tal como atrofia muscular peroneal (Charcot-Marie-Tooth), polineuropatia intersticial hipertrófica (Dejerine-Sottas) e diversas formas de neuropatia progressiva crônica; VIII. Síndromes de perda visual progressiva, tais como degeneração pigmentar da retina (retinite pigmentosa) e atrofia óptica hereditária (doença de Leber). Além disso, compostos da invenção podem ser utilizados na remodelação de cromatina.

[107] A invenção abrange composições farmacêuticas que compreendem sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção, conforme descrito acima. A invenção também abrange solvatos dos compostos da invenção e composições farmacêuticas que compreendem tais solvatos, tais como hidratos, metanolatos ou etanolatos. O termo "solvato" refere-se a uma sólida, preferivelmente cristalina, forma de um composto que inclui a presença de moléculas de solvente dentro da rede cristalina. Um solvato de um composto que compreende um dado solvente é tipicamente preparado por cristalização do composto a partir desse solvente. Solvatos podem incluir uma variedade de solventes, incluindo água, metanol e etanol. O termo "hidrato" refere-se a um solvato no qual o solvente é a água, e inclui, mas não é limitado a, hemihidrato, monohidratado, dihidratado, trihidrato e semelhantes. A invenção ainda abrange composições farmacêuticas que compreendem qualquer forma física sólida ou líquida do composto da invenção, incluindo formas de solvato

cristalinas e Cristalinas. Por exemplo, os compostos podem estar em uma forma cristalina ou forma amorfa e ter qualquer tamanho de partícula. As partículas podem ser micronizados, ou podem ser grânulos aglomerados ou particulados, pós, óleos, suspensões oleosas ou qualquer outra forma de forma física sólida ou líquida.

[108] Os compostos da invenção, seus derivados, fragmentos, análogos, homólogos e sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser incorporados em composições farmacêuticas adequadas para administração, juntamente com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Tais composições tipicamente compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos acima e um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, a quantidade eficaz para tratamento de câncer é uma quantidade eficaz para induzir seletivamente diferenciação terminal de células neoplásicas adequadas, e que seja inferior a uma quantidade que cause toxicidade em um paciente.

[109] Compostos da invenção podem ser administrados por quaisquer meios adequados, incluindo, sem limitação, administração parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, de implantação, oral, sublingual, bucal, nasal, pulmonar, transdérmica, tópica, vaginal, retal e transmucosal ou semelhantes. A administração tópica também pode envolver a utilização de administração transdérmica, tais como adesivos transdérmicos ou dispositivos de iontoforese. Preparações farmacêuticas incluem uma preparação sólida, semissólida ou líquida (comprimidos, pastilhas, troche, cápsula, supositório, creme, pomada, aerossol, pó, líquido, emulsão,

suspensão, xarope, injeção etc.) contendo um composto da invenção como um ingrediente ativo, o qual é adequado para o modo selecionado de administração. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são administradas por via oral, e são, portanto, formuladas em uma forma adequada para administração oral, ou seja, como uma preparação sólida ou líquida. Formulações orais sólidas adequadas incluem comprimidos, cápsulas, pílulas, grânulos, péletes, sachês e efervescente, pós e semelhantes. Formulações orais líquidas adequadas incluem soluções, suspensões, dispersões, emulsões, óleos e semelhantes. Em uma modalidade da presente invenção, a composição é formulada em uma cápsula. De acordo com essa modalidade, as composições da presente invenção compreendem além do composto ativo e o veículo ou diluente inerte, uma cápsula de gelatina dura.

[110] Qualquer excipiente inerte que seja comumente usado como um veículo ou diluente pode ser usado nas formulações da presente invenção, tal como, por exemplo, uma goma, um amido, um açúcar, um material celulósico, um acrilato ou misturas dos mesmos. Um diluente preferido é celulose microcristalina. As composições podem ainda compreender um agente de desintegração (por exemplo, croscarmelose de sódio) e um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio), e podem ainda compreender um ou mais aditivos selecionados de um aglutinante, um tampão, um inibidor de protease, um tensoativo, um agente de solubilização, um plastificante, um emulsificante, um agente estabilizante, um agente de aumento de viscosidade, um adoçante, um agente de formação de película, ou qualquer combinação destes. Além disso, as composições da presente invenção podem ser na forma de

liberação controlada ou formulações de liberação imediata.

[111] Para formulações líquidas, veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser soluções aquosas ou não-aquosas, suspensões, emulsões ou óleos. Exemplos de solventes não-aquosos são propileno glicol, polietileno glicol, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como etil oleato. Veículos aquosos incluem água, soluções alcoólicas/ aquosas, emulsões ou suspensões, incluindo mídia tamponada e salina. Exemplos de óleos são aqueles de origem petrolífera, animal, vegetal ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de oliva, óleo de girassol, e óleo de fígado de peixe. Soluções ou suspensões também podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, tal como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propilene glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, tais como álcool benzilílico ou metil parabenos; antioxidantes, tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, tais como ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA); tampões, tais como acetatos, citratos ou fosfatos, e agentes para ajuste de tonicidade, tais como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, tais como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

[112] Além disso, as composições podem ainda compreender aglutinantes (por exemplo, acácia, amido de milho, gelatina, carbômero, etil celulose, goma guar, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, povidona), agentes de desintegração (por exemplo, amido de milho, fécula de batata, ácido algínico, dióxido de silício, croscarmelose de sódio, crospovidona, goma guar, glicolato de amido de sódio,

Primogel), tampões (por exemplo, tris-HCI., acetato, fosfato) de vários pH e força iônica, aditivos, tais como albumina ou gelatina para evitar a absorção de superfícies, detergentes (por exemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sais de ácidos biliares), inibidores da protease, tensoativos (por exemplo, lauril sulfato de sódio), promotores de permeação, agentes de solubilização (por exemplo, glicerol, polietileno glicerol), um glidante (por exemplo, dióxido de silício coloidal), anti-oxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, hidroxoanisol butilado), estabilizantes (por exemplo, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose), agentes de aumento da viscosidade (por exemplo, carbômero, dióxido de silício coloidal, etil celulose, goma guar), adoçantes (por exemplo, sacarose, aspartame, ácido cítrico), agentes aromatizantes (por exemplo, hortelã-pimenta, metil salicilato, ou aroma de laranja), conservantes (por exemplo, Thimerosal, álcool benzílico, parabenos), lubrificantes (por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio, polietileno glicol, lauril sulfato de sódio), auxiliares de fluxo (por exemplo, dióxido de silício coloidal), plastificantes (por exemplo, dietil ftalato, trietil citrato), emulsificantes (por exemplo, carbômero, hidroxipropil celulose, lauril sulfato de sódio), revestimentos de polímeros (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas), revestimento e agentes formadores de peíicula (por exemplo, etil celulose, acrilatos, polimetacrilatos) e/ou adjuvantes.

[113] Em uma modalidade, os compostos ativos são preparados com veículos que irão proteger o composto contra a rápida eliminação do corpo, tal como uma formulação de

liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de entrega microencapsulados. Polímeros biodegradáveis, biocompatíveis podem ser usados, tais como etileno vinil acetato, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésters, e ácido polilático. Métodos de preparação de tais formulações serão aparentes para aqueles versados na técnica. Os materiais também podem ser obtidos comercialmente de Alza Corporation e Nova Pharmaceuticals, Inc. Suspensões lipossômicas (incluindo lipossomas direcionados a células infectadas com anticorpos monoclonais para antígenos virais) também podem ser utilizadas como veículos farmaceuticamente acceptabela. Estes podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, como descrito na Patente dos EUA N°. 4.522.811.

[114] É especialmente vantajoso formular composições orais em forma de dosagem unitária para facilitar a administração e a uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem, como aqui utilizado, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o veículo farmacêutico requerido. A especificação para as formas de unidade de unidade da invenção são ditadas por e diretamente dependentes das características únicas do composto ativo e o efeito terapêutico a ser alcançado, e as limitações inerentes na técnica de compostagem de tal composto ativo para o tratamento de indivíduos.

[115] As composições farmacêuticas podem ser incluídas em um recipiente, embalagem, ou dispensador juntamente com

instruções para administração.

[116] Administração diária pode ser repetida continuamente por um período de vários dias a vários anos. O tratamento oral pode continuar por entre uma semana e a vida do paciente. Preferivelmente, a administração pode ocorrer por cinco dias consecutivos apos os quais o paciente pode ser avaliado para determinar se administração adicional é necessária. A administração pode ser contínua ou intermitente, por exemplo, tratamento para um número de dias consecutivos seguido por um período de descanso. Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via intravenosa no primeiro dia de tratamento, com administração oral no segundo dia e todos os dias consecutivos subsequentes.

[117] A preparação de composições farmacêuticas que contêm um componente ativo é bem conhecida na técnica, por exemplo, por mistura, granulação, ou processos de formação de comprimido. O ingrediente ativo terapêutico é geralmente misturado com excipientes que são farmaceuticamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo. Para administração oral, os agentes ativos são misturados com aditivos usuais para essa finalidade, tais como veículos, estabilizantes, ou diluentes inertes, e convertidos por métodos usuais em formas adequadas para administração, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina duras ou macias, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas e semelhantes, conforme detalhado acima.

[118] A quantidade do composto administrada ao paciente é inferior a uma quantidade que poderia causar toxicidade no paciente. Em certas modalidades, a quantidade do composto que

é administrado ao paciente é inferior à quantidade que provoca uma concentração do composto no plasma do paciente igual ou superior ao nível tóxico do composto. Preferivelmente, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 10 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 25 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 50 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 100 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 500 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 1000 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 2500 nM. Em uma modalidade, a concentração do composto no plasma do paciente é mantida em cerca de 5000 nM. A quantidade ideal do composto que deve ser administrada ao paciente na prática da presente invenção dependerá do composto particular utilizado e do tipo de câncer a ser tratado.

Definições

[119] Listadas abaixo estão definições de vários termos usados para descrever esta invenção. Estas definições se aplicam aos termos que são utilizados ao longo desta especificação e reivindicações, salvo limitada em casos específicos, seja individualmente ou como parte de um grupo maior.

[120] Um "grupo alifático" ou "alifático" é metade não-aromática que pode ser saturada (por exemplo, ligação simples) ou conter uma ou mais unidades de insaturação, por

exemplo, ligações duplas e/ou triplas. Um grupo alifático pode ser de cadeia reta, ramificado ou cíclico, conter carbono, hidrogênio ou, opcionalmente, um ou mais heteroátomos e pode ser substituído ou insubstituído. Um grupo alifático, quando usado como um ligante, preferivelmente contém entre cerca de 1 e cerca de 24 átomos, mais preferivelmente entre cerca de 4 a cerca de 24 átomos, mais preferivelmente, entre cerca de 4–12 átomos, mais tipicamente, entre cerca de 4 e cerca de 8 átomos. Um grupo alifático, quando usado como um substituinte, preferivelmente contém entre cerca de 1 e cerca de 24 átomos, mais preferivelmente, entre cerca de 1 e cerca de 10 átomos, mais preferivelmente, entre cerca de 1–8 átomos, mais tipicamente, entre cerca de 1 e cerca de 6 átomos. Além de grupos hidrocarboneto alifáticos, grupo alifático inclui, por exemplo, a polialcoxialquils, tais como polialquileno glicóis, poliaminas e poliimines, por exemplo. Tal grupo alifático pode ser adicionalmente substituído. Entende-se que grupo alifático pode incluir alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, grupos alquinil substituído aqui descritos.

[121] O termo "carbonil substituído" inclui compostos e metades que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de oxigênio, formas tautoméricas do mesmo. Exemplos de metades que contêm um carbonil substituído incluem aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anidridos etc. A "metade carbonil" se refere a grupos, tais como grupos "alquilcarbonil" em que um grupo alquil é covalentemente ligado a um grupo carbonil, grupos "alquenilcarbonil" em que um grupo alquenil é covalentemente

ligado a um grupo carbonil, grupos "alquinilcarbonil" em que um grupo alquinil é covalentemente ligado a um grupo carbonil, grupos "arilcarbonil" em que um grupo aril é covalentemente ligado ao grupo carbonil. Além disso, o termo também se refere a grupos em que um ou mais heteroátomos são ligados covalentemente à metade carbonil. Por exemplo, o termo inclui metades, tais como, por exemplo, metades aminocarbonil, (em que um átomo de nitrogênio é ligado ao carbono do grupo carbonil, por exemplo, uma amida).

[122] O termo "acil" se refere a hidrogênio, alquil, cicloalquil parcialmente saturado ou completamente saturado, heterociclo parcialmente saturado ou completamente saturado, aril, e grupos carbonil substituídos por heteroaril. Por exemplo, acil inclui grupos, tais como (C_1–C_6)alkanoil (por exemplo, formil, acetil, propionil, butiril, valeril, caproil, t–butilacetil, etc.), (C_3–C_6)cicloalquilcarbonil (por exemplo, ciclopropilcarbonil, ciclobutilcarbonil, ciclopentilcarbonil, ciclohexilcarbonil, etc.), carbonil heterocíclico (por exemplo, pirrolidinilcarbonil, pirrolid–2–ona–5–carbonil, piperidinilcarbonil, piperazinilcarbonil, tetrahidrofuranilcarbonil, etc.), aroil (por exemplo, benzoil) e heteroaroil (por exemplo, tiofenil–2–carbonil, tiofenil–3–carbonil, furanil–2–carbonil, furanil–3–carbonil, 1H–pirroil–2–carbonil, 1H–pirroil–3–carbonil, benzo[b]tiofenil–2–carbonil etc.). Além disso, o alquil, cicloalquil, heterociclo, porção aril e heteroaril do grupo acil pode ser qualquer um dos grupos descritos nas respectivas definições. Quando indicado como sendo "opcionalmente substituída", o grupo acil pode ser insubstituído ou opcionalmente substituído com um ou mais

substituintes (tipicamente, 1-3 substituintes) independentemente selecionados do grupo de substituintes listados abaixo na definição para "substituído" ou alquil, cicloalquil, heterociclo, aril e porção heteroaril do grupo acil pode ser substituído, como descrito acima na lista de substituintes preferidos e mais preferidos, respectivamente.

[123] O termo "alquil" engloba radicais lineares ou ramificados com um a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, de um a cerca de doze átomos de carbono. Radicais alquil mais preferidos são radicais "alquil inferior" tendo um a cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são radicais alquil inferior tendo de um a cerca de oito átomos de carbono. Exemplos de tais radicais incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, pentil, iso-amil, hexil e semelhantes.

[124] O termo "alquenil" engloba radicais lineares ou ramificados com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono de dois a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, dois a cerca de doze átomos de carbono. Radicais alquenil mais preferidos são radicais "alquenil inferior" tendo dois a cerca de dez átomos de carbono e, mais preferivelmente, cerca de dois a oito átomos de carbono. Exemplos de radicais alquenil incluem etenil, allil, propenil, butenil e 4-metilbutenil. Os termos "alquenil" e "alquenil inferior" englobam radicais tendo orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z".

[125] O termo "alquinil" engloba radicais lineares ou ramificados com pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono de dois a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, dois a cerca de doze átomos de carbono.

Radicais alquinil mais preferidos são radicais "alquinil inferior" tendo dois a cerca de dez átomos de carbono e, mais preferivelmente, cerca de dois a oito átomos de carbono. Exemplos de radicais alquinil incluem propargil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butino, 2-butinil e 1-pentinil.

[126] O termo "cicloalquil" engloba radicais carbocíclicos saturados tendo três a cerca de doze átomos de carbono. O termo "cicloalquil" engloba radicais carbocíclicos saturados tendo três a cerca de doze átomos de carbono. Radicais cicloalquil mais preferidos são radicais "cicloalquil inferior" tendo de três a oito átomos de carbono. Exemplos de tais radicais incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil.

[127] O termo "cicloalquenil" engloba radicais carbocíclicos parcialmente insaturados tendo três a doze átomos de carbono. Radicais cicloalquenil que são radicais carbocíclicos parcialmente insaturados que contêm duas ligações duplas (que podem ou não ser conjugados) podem ser chamados de "cicloalquildienil". Radicais cicloalquenil mais preferidos são radicais "cicloalquenil inferior" tendo de quatro a oito átomos de carbono. Exemplos de tais radicais incluem ciclobutenil, ciclopentenil e ciclohexenil.

[128] O termo "alcóxi" engloba radiacis contendo oxi lineares ou ramificados tendo, cada um, porções alquil de um a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, de um a cerca de doze átomos de carbono. Radicais alcóxi mais preferidos são radicais "alcóxi inferior" tendo um a cerca de dez átomos de carbono e, mais preferivelmente, tendo um a cerca de oito átomos de carbono. Exemplos de tais radicais incluem metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e terc-butóxi.

[129] O termo "alcoxialquil" engloba radicais alquil tendo um ou mais radicais alcóxi ligados ao radical alquil, ou seja, para formar radicais monoalcoxialquil e dialcoxialquil.

[130] O termo "aril", isoladamente ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois ou três anéis, em que tais anéis podem ser ligados em conjunto de forma pendente ou podem ser fundidos. O termo "aril" engloba radicais aromáticos, tais como fenil, naftil, tetrahidronaftil, indano e bifenil.

[131] Os termos "heterociclil", "heterociclo" "heterocíclico" ou "heterociclo" engloba radicais em forma de anel contendo heteroátomo insaturado ou parcialmente insaturado, que também pode ser chamado de "heterociclil", "heterocicloalquenil" e "heteroaril" correspondentemente, onde os heteroátomos podem ser selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Exemplos de radicais heterociclil saturados incluem grupo heteromonocíclico de 3-6-membros saturado contendo 1-4 átomos de nitrogênio (por exemplo, pirrolidinil, imidazolidinil, piperidino, piperazinil etc.); grupo heteromonocíclico de 3-6-membros saturado contendo 1-2 átomos de oxigênio e 1-3 átomos de nitrogênio (por exemplo, morfolinil etc.); grupo heteromonocíclico de 3-6-membros saturado contendo 1-2 átomos de enxofre e 1-3 átomos de nitrogênio (por exemplo, tiazolidinil etc.). Exemplos de radicais heterociclil parcialmente insaturados incluem dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano e dihidrotiazol. Radicais heterociclil podem incluir um nitrogênio pentavalente, tal como em tetrazólio e radicais piridínio. O termo "heterociclo" também engloba radicais em que radicais

heterociclil são fundidos com radicais cicloalquil ou aril. Exemplos de tais radicais bicíclicos fundidos incluem benzofurano, benzotiofeno, e semelhantes.

[132] O termo "heteroaril" engloba radicais heterociclil insaturados. Exemplos de radicais heteroaril incluem grupo heteromonocíclico de 3-6 membros insaturado contendo 1-4 átomos de nitrogênio, por exemplo, pirrolil, pirrolinil, imidazolil, pirazolil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazolil (por exemplo, 4H-1,2,4-triazolil, 1H-1,2,3-triazolil, 2H-1,2,3-triazolil etc.) tetrazolil (por exemplo, 1H-tetrazolil, 2H-tetrazolil etc.), etc; grupo heterociclil condensado insaturado contendo 1 a 5 átomos de nitrogênio, por exemplo, indolil, isoindolil, indolizinil, benzimidazolil, quinolil, isoquinolil, indazolil, benzotriazolil, tetrazolopiridazinil (por exemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinil etc.), etc; grupo heteromonocíclico de 3- 6 membros insaturado contendo um átomo de oxigênio, por exemplo, piranil, furil, etc; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros insaturado contendo um átomo de enxofre, por exemplo, tienil etc; grupo heteromonocíclico de 3-6 membros insaturado contendo 1-2 átomos de oxigênio e 1-3 átomos de nitrogênio, por exemplo, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil etc.) etc; grupo heterociclil condensado insaturado contendo 1-2 átomos de oxigênio e 1-3 átomos de nitrogênio (por exemplo, benzoxazolil, benzoxadiazolil etc.); grupo heteromonocíclico de 3-6-membros insaturado contendo 1-2 átomos de enxofre e 1-3 átomos de nitrogênio, por exemplo, tiazolil, tiadiazolil (por exemplo, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-thiadiazolil, 1,2,5-

tiadiazolil etc.) etc.; grupo heterociclil condensado insaturado contendo 1–2 átomos de enxofre e 1–3 átomos de nitrogênio (por exemplo, benzotiazolil, benzotiadiazolil etc.) e semelhantes.

[133] O termo "heterocicloalquil" engloba radicais alquil substituídos por heterociclo. Radicais heterocicloalquil mais preferidos são radicais "heterocicloalquil inferior" tendo um a seis átomos de carbono nos radicais heterociclo.

[134] O termo "alquiltio" engloba radicais contendo um radical alquil linear ou ramificado, de um a cerca de dez átomos de carbono ligados a um átomo de enxofre divalente. Radicais alquiltio preferidos possuem radicais alquil de um a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, de um a cerca de doze átomos de carbono. Radicais alquiltio mais preferidos tendo radicais alquil são radicais "alquiltio inferior" tendo um a cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são radicais alquiltio tendo radicais alquil inferior de um a cerca de oito átomos de carbono. Exemplos de tais radicais alquiltio inferior são metiltio, etiltio, propiltio, butiltio e hexiltio.

[135] Os termos "aralquil" ou "arilalquil" englobam radicais alquil substituídos por aril, tais como benzil, difenilmetil, trifenilmetil, feniletil, e difeniletil.

[136] O termo "ariloxi" engloba radicais aril conectados através de um átomo de oxigênio a outros radicais.

[137] Os termos "aralcóxi" ou "arilalcóxi" englobam radicais aralquil ligados através de um átomo de oxigênio a outros radicais.

[138] O termo "aminoalquil" engloba radicais alquil substituídos com radicais amino. Radicais aminoalquil

preferido possuem radicais alquil tendo cerca de um a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, de um a cerca de doze átomos de carbono. Radicais aminoalquil mais preferidos são "aminoalquil inferior" que possui radicais alquil tendo um a cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são radicais aminoalquil tendo radicais alquil inferiores tendo 1-8 átomos de carbono. Exemplos de tais radicais incluem aminometil, aminoetil, e semelhantes.

[139] O termo "alquilamino" denota grupos amino que são substituídos com um ou dois radicais alquil. Radicais alquilamino preferidos possuem radicais alquil tendo cerca de um a cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, de um a cerca de doze átomos de carbono. Os radicais alquilamino mais preferidos são "alquilamino inferior" que possui radicais alquil tendo um a cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são radicais alquilamino tendo radicais alquil inferior tendo de um a cerca de oito átomos de carbono. Alquilamino inferior adequado pode ser N-alquilamino monossubstituído ou N, N-alquilamino dissubstituído, tal como N-metilamino, N-etilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino ou semelhantes.

[140] O termo “ligante” significa uma metade orgânica que conecta duas partes de um composto. Ligantes tipicamente compreendem uma ligação direta ou um átomo, tal como oxigênio ou enxofre, uma unidade, tal como NR_8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH ou uma cadeia de átomos, tais como alquil substituído ou insubstituído, alquenil substituído ou insubstituído, alquinil substituído ou insubstituído, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heterociclilalquil,

heterociclilalquenil, heterociclilalquinil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilarilalquil, alquilarilalquenil, alquilarilalquinil, alquenilarilalquil, alquenilarilalquenil, alquenilarilalquinil, alquinilarilalquil, alquinilarilalquenil, alquinilarilalquinil, alquilheteroarilalquil, alquilheteroarilalquenil, alquilheteroarilalquinil, alquenilheteroarilalquil, alquenilheteroarilalquenil, alquenilheteroarilalquinil, alquinilheteroarilalquil, alquinilheteroarilalquenil, alquinilheteroarilalquinil, alquilheterociclilalquil, alquilheterociclilalquenil, alquilhererociclilalquinil, alquenilheterociclilalquil, alquenilheterociclilalquenil, alquenilheterociclilalquinil, alquinilheterociclilalquil, alquinilheterociclilalquenil, alquinilheterociclilalquinil, alquilaril, alquenilaril, alquinilaril, alquilheteroaril, alquenilheteroaril, alquinilhereroaril, cujo um ou mais metilenos pode ser interrompido ou terminado por O, S, S(O), SO_2, N(R_8), C(O), aril substituído ou insubstituído, heteroaril substituído ou insubstituído, heterocíclico substituído ou insubstituído; onde R_8 é hidrogênio, acil, alifático ou alifático substituído. Em uma modalidade, o ligante B é entre 1-24 átomos, preferivelmente 4-24 átomos, preferivelmente 4-18 átomos, mais preferivelmente 4-12 átomos, e mais preferivelmente cerca de 4-10 átomos. Em algumas modalidades, o ligante é uma cadeia C(O)NH(alquil) ou uma cadeia alcóxi. Deve ser entendido que um ligante assimétrico, tal como alquilaril, pode conectar duas metades estruturalmente distintas em qualquer uma de suas duas possíveis orientações.

[141] O termo "substituído" se refere à substituição de um ou mais radicais hodrogênio em uma dada estrutura com o radical de um substituinte específico incluindo, sem limitação: halo, alquil, alquenil, alquinil, aril, heterociclil, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquil, ariltioalquil, alquilsulfonil, alquilsulfonilalquil, arilsulfonilalquil, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, alcoxicarbonil, arilóxicarbonil, haloalquil, amino, trifluormetil, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquil, arilaminoalquil, aminoalquilamino, hidróxi, alcoxialquil, carboxialquil, alcoxicarbonilalquil, aminocarbonilalquil, acil, aralcoxicarbonil, ácido carboxílico, ácido sulfônico, sulfonil, ácido fosfônico, aril, heteroaril, heterocíclico, e alifático. Entende-se que o substituinte pode ser adicionalmente substituído.

[142] Por simplicidade, metades químicas são definidas e referidas como sendo metades univalentes química (por exemplo, alquil, aril etc.) ou metades multivalentes sob as circunstâncias estruturais adequadas claras para aqueles versados na técnica. Por exemplo, uma metade "alquil" pode ser referida a um radical monovalente (por exemplo, CH3-CH2-), ou em outros casos, uma metade de ligação bivalente pode ser "alquil", caso em que aqueles versados na técnica entenderão alquil como sendo um radical divalente (por exemplo,-CH2-CH2-), que é equivalente ao termo "alquilene". Da mesma forma, em circunstâncias nas quais metades divalentes são necessárias e declaradas como "alcóxi", "alquilamino", "arilóxi", "alquiltio", "aril", "heteroaril", "heterocíclico", "alquil", "alquenil", "alquinil",

"alifáticos", ou "cicloalquil", aqueles versados na técnica entenderão que os termos "alcóxi"," alquilamino ", "arilóxi", "alquilthio","aril"," heteroaril", "heterocíclico", "alquil", "alquenil", "alquinil", "alifático", ou "cicloalquil" referem-se à metade divalente correspondente.

[143] Os termos "halogênio" ou "halo", como utilizado aqui, referem-se a um átomo selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo.

[144] Como usado aqui, o termo "proliferação aberrante" se refere ao crescimento celular anormal.

[145] A frase "terapia adjuvante" engloba o tratamento de um indivíduo com agentes que reduzem ou evitam os efeitos colaterais associados com a terapia de combinação da presente invenção, incluindo, mas não limitados a, aqueles agentes, por exemploa, que reduzem o efeito tóxico de drogas anticâncer, por exemplo, os inibidores da reabsorção óssea, agentes cardioprotetores; previnem ou reduzem a incidência de náuseas e vômitos associados à quimioterapia, radioterapia ou operação; ou reduzem a incidência de infecção associada com a administração de drogas anticâncer mielossupressoras.

[146] O termo "angiogênese", como usado neste documento, refere-se à formação de vasos sanguíneos. Especificamente, a angiogênese é um processo multi-etapa em que as células endoteliais focalmente degradam e invadem através de sua membrana basal própria, migram através do estroma intersticial em direção a um estímulo angiogênico, proliferam próximas à ponta de migração, organizam-se em vasos sanguíneos, e reacoplam a uma membrana de base recém-sintetizada (ver Folkman et al. Adv. Cancer Res., vol. 43, pp 175-203 (1985)). Agentes anti-angiogênicos interferem com

este processo. Exemplos de agentes que interferem com várias dessas etapas incluem trombospondina-1, angiostatina, endostatina, interferon alfa e compostos, tais como inibidores de metaloproteinase matriz (MMP) que bloqueiam a ação de enzimas que limpam e criam novos caminhos para vasos sanguíneos recém-formados em seguida; Compostos, tais como inibidores alfa.v.beta.3, que interferem com as moléculas que as células dos vasos sanguíneos usam para fazer ponte entre um vaso sanguíneo parente e um tumor; agentes, tais como inibidores COX-2 específicos, que impedem o crescimento de células que formam novos vasos sanguíneos; e compostos à base de proteínas que, simultaneamente, interferem com vários desses alvos.

[147] O termo "apoptose", tal como aqui utilizado, refere-se à morte celular programada, como sinalizado pelo núcleo em células humanas e animais de funcionamento normal quando idade ou estado de saúde da célula e condição de saúde imperam. Um "agente indutor de apoptose" desencadeia o processo de morte celular programada.

[148] O termo "câncer", tal como aqui utilizado, denota uma classe de doenças ou distúrbios caracterizada pela divisão descontrolada das células e a capacidade dessas células de invadirem outros tecidos, seja pelo crescimento direto no tecido adjacente através de invasão ou por implantação em sítios distantes por metástase.

[149] O termo "composto" é aqui definido para incluir sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiômeros, diastereoisômeros, racematos e semelhantes dos compostos tendo uma fórmula como aqui estabelecida.

[150] O termo "dispositivo" se refere a qualquer aparelho, geralmente mecânico ou elétrico, projetado para executar uma função particular.

[151] Como usado aqui, o termo "displasia" se refere ao crescimento anormal de células, e normalmente se refere a mais antiga forma de lesão pré-cancerosa reconhecível em uma biópsia por um patologista.

[152] Como usado aqui, o termo "quantidade eficaz dos compostos objeto", com relação ao método objeto de tratamento, refere-se a uma quantidade do composto objeto que, quando entregue como parte do regime de dosagem desejado, traz, por exemplo, uma mudança na taxa de proliferação celular e/ou estado de diferenciação e/ou taxa de sobrevivência de uma célula para os padrões clinicamente aceitáveis. A quantidade pode ainda aliviar, de certa forma, um ou mais dos sintomas de um distúrbio de neoplasia, incluindo, mas não limitado a: 1) redução do número de células de câncer, 2) redução no tamanho do tumor, 3) inibição (isto é, retardar, em certa medida, preferivelmente parar) de infiltração de células cancerosas em órgãos periféricos; 4) inibição (isto é, retardar, em certa medida, preferivelmente parar) de metástase do tumor, 5) inibição, em certa medida, do crescimento do tumor; 6) alívio ou redução, em certa medida, de um ou mais dos sintomas associados com o distúrbio; e/ou 7) alívio ou redução dos efeitos colaterais associados com a administração de agentes anticâncer.

[153] O termo "hiperplasia", como usado neste documento, refere-se ao crescimento ou divisão celular excessiva.

[154] A frase um "agente imunoterapêutico" refere-se a agentes usados para transferir a imunidade de um doador

imune, por exemplo, outra pessoa ou um animal, para um hospedeiro por inoculação. O termo engloba o uso de soro ou gama globulina contendo anticorpos realizados produzidos por outra pessoa ou um animal; estimulação sistêmicoa inespecífica; adjuvantes; imunoterapia específica ativa; e imunoterapia adotiva. Imunoterapia adotiva refere-se ao tratamento de uma doença por terapia ou agentes que incluem inoculação de hospedeiro de linfócitos sensibilizados, fator de transferência, RNA imune, ou anticorpos no soro ou gama globulina.

[155] O termo "inibição", no contexto de neoplasia, creacimento de tumor ou crescimento de células tumorais, pode ser avaliado pela aparência tardia de tumores primários ou secundários, desaceleração do desenvolvimento de tumores primários ou secundários, diminuição da ocorrência de tumores primários ou secundários, retardo ou diminuição da gravidade dos efeitos secundários da doença, contenção do crescimento do tumor e regressão de tumores, entre outros. Na inibição extrema completa, é aqui referida como prevenção ou quimioprevenção.

[156] O termo "metástase", como usado neste documento, refere-se à migração de células cancerosas do sítio do tumor original através dos vasos sanguíneos e linfáticos para produzir câncer em outros tecidos. Metástase é também o termo usado para um câncer secundário crescendo em um sítio distante.

[157] O termo "neoplasia", como utilizado aqui, refere-se a uma massa anormal de tecido que resulta da divisão celular excessiva. Neoplasias podem ser benignas (não cancerosas), ou malignas (cancerosas) e também podem ser chamadas de tumor. O

termo "neoplasia" é o processo patológico que resulta na formação de tumores.

[158] Como usado aqui, o termo "pré-canceroso" se refere a uma condição que não é maligna, mas é provável de se tornar maligna se não tratada.

[159] O termo "proliferação" refere-se à mitose de ocorrência celular.

[160] A frase "doença ou distúrbio relacionado a PI3 quinase " se refere a uma doença ou distúrbio caracterizado por atividade inadequada de fosfoinositida-3-quinase ou sobre-atividade da fosfoinositida-3 quinase. Atividade imprópria refere-se a qualquer um; (i) expressão de PI3 quinase em células que normalmente não expressam PI3 quinase; (ii) expressão de PI3 quinase aumentada levando a indesejável proliferação, diferenciação e / ou crescimento celular; ou (iii) diminuição da expressão de PI3 quinase levando a reduções indesejadas na proliferação, diferenciação e / ou crescimento celular. Sobre- atividade de PI3 quinase refere-se à amplificação do gene que codifica uma PI3 quinase específica ou produção de um nível de atividade de PI3 quinase que pode correlacionar com uma proliferação, diferenciação e / ou distúrbio de crescimento celular (isto é, à medida que o nível de PI3 quinase aumenta, a gravidade de um ou mais dos sintomas do distúrbio celular aumenta).

[161] A frase "um agente radioterapêutico" se refere ao uso de radiação eletromagnética ou devpartículas no tratamento da neoplasia.

[162] O termo "recorrência", como aqui utilizado, refere-se ao retorno do câncer após um período de remissão. Isto pode ser devido à remoção incompleta de células do câncer

inicial e pode ocorrer localmente (mesmo sítio do câncer inicial), regionalmente (nas proximidades do câncer inicial, possivelmente nos gânglios linfáticos ou tecido), e/ou distalmente, como resultado de metástase.

[163] O termo "tratamento" se refere a qualquer processo, ação, aplicação, terapia ou similar, em que um mamífero, incluindo um ser humano, está sujeito à assistência médica com o objetivo de melhorar a condição do mamífero, direta ou indiretamente.

[164] O termo "vacina" inclui agentes que induzem o sistema imune do paciente para montar uma resposta imune contra o tumor, atacando as células que expressam antígenos tumorais associados (Teas).

[165] Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais que são, dentro do escopo de julgamento do médico, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alétgica e semelhantes, e são compatíveis com uma relação benefício/risco razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, et al. descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em J. Pharmaceutical *Sciences*, 66: 1-19 (1977). Os sais podem ser preparados in situ durante o isolamento final e purificação dos compostos da invenção, ou separadamente reagindo à função de base livre com um ácido orgânico ou ácido inorgânico adequado. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido

sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido lactobiônico ou ácido malônico ou usando outros métodos utilizados na técnica, tal como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosssulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodidrato, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, stearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenossulfonato, undecanoato, sais valerato, e semehantes. Sais de álcali ou de metais alcalino-terrosos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e semelhantes. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, amônio não tóxico,amônio quaternário, e cátions de amina formados usando contra-íons, tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil tendo de 1 a 6 átomos e carbono, sulfonato e aril sulfonato.

[166] Como usado aqui, o termo "éster farmaceuticamente aceitável" refere-se a ésteres, que hidrolisam in vivo e inclui aqueles que quebram facilmente no corpo humano para deixar o composto parente ou um sal do mesmo. Grupos ésteres

adequados incluem, por exemplo, os derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmaceuticamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanóicos, alquenóicos, cicloalcanóicos e alcanodióicos, em que cada metade alquil ou alquenil vantajosamente não tem mais de 6 átomos de carbono. Exemplos de ésteres particulares incluem, mas não estão limitados a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos.

[167] O termo "prodrogas farmaceuticamente aceitáveis", como aqui utilizado, refrem-se àquelas prodrogas dos compostos da presente invenção que são, dentro do escopo de julgamento médico, adequadas para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores com toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, compatíveis com uma razão benefício/risco razoável, eeficaz para uso pretendido, bem como formas zwitteriônicas, onde possible, dos compostos da presente invenção. "Prodroga", como aqui utilizado, se refere a um composto que pode ser convertido *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo. hidrólise) a um composto da invenção. Várias formas de prodrogas são conhecidas na técnica, por exemplo, como discutido em Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, *et al*., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); and

Bernard Testa & Joachim Mayer, “Hidrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology,” John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

[168] Como usado aqui, "veículo farmaceuticamente acceptabela" tem a intenção de incluir todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, isotônicos e agentes de retardo de absorção, e semelhantes, compatíveis com a administração farmacêutica, tais como água estéril apirogênica. Veículos adequados são descritos na edição mais recente de Remington's Pharmaceutical Sciences, um texto de referência padrão no campo, que está incorporado neste documento por referência. Exemplos preferidos de veículos ou diluentes incluem, mas não estão limitados a, água, solução salina, soluções finger, solução de dextrose, e 5% de albumina de soro humano. Lipossomas e veículos não aquosos, tais como óleos fixos também podem ser usados. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer mídia convencional ou agente é incompatível com o composto ativo, seu uso nas composições é contemplado. Compostos ativos complementares também podem ser incorporados nas composições.

[169] Como usado aqui, o termo "pré-cancerosa" se refere a uma condição que não é maligna, mas que é provável de se tornar maligna se não tratada.

[170] O termo "indivíduo" como usado neste documento refere-se a um animal. Preferivelmente, o animal é um mamífero. Mais preferivelmente, o mamífero é um ser humano. Um indivíduo também se refere, por exemplo a, cães, gatos,

cavalos, vacas, porcos, porquinhos da índia, peixes, aves e semelhantes.

[171] Os ccmpostos da presente invenção podem ser modificados, acrescentando funcionalidades adequadas para melhorar as propriedades biológicas seletivas. Tais modificações são conhecidas na técnica e podem incluir aquelas que aumentam a penetração biológica em um determinado sistema biológico (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central), aumentam a disponibilidade oral, aumentam a solubilidade para permitir administração por injeção, alteram o metabolismo e alteram a taxa de excreção. Os compostos sintetizados podem ser separados de uma mistura de reação e adicionalmente purificados por um método, tal como cromatografia de coluna, cromatografia líquida de alta pressão, ou recristalização. Como pode ser apreciado pelos versados na técnica, outros métodos de síntese dos compostos das fórmulas aqui serão evidentes para os versados na técnica. Além disso, as várias etapas sintéticas podem ser realizadas em uma sequência ou ordem alternada par dar os compostos desejados. Transformações químicas sintéticas e metodologias de grupo de proteção (proteção e desproteção) úteis na sintetização dos compostos aqui descritos são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, aqueles como descritos em R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), e edições

subsequentes dos mesmos.

[172] Os compostos aqui descritos contêm um ou mais centros assimétricos e, portanto, dão origem a enantiômeros, diastereoisômeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidos, em termos de estereoquímica absoluta, como (R) – ou (S) –, ou como (D) – ou (L) – para aminoácidos. A presente invenção se destina a incluir todos os isômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros ópticos podem ser preparados a partir de seus respectivos precursores opticamente ativos pelos procedimentos descritos acima, ou por resolvendo as misturas racêmicas. A resolução pode ser realizada na presença de um agente de solução, por cromatografia ou por cristalização repetida ou por alguma combinação destas técnicas que são conhecidas por aqueles nelas versados. Maiores detalhes sobre as resoluções podem ser encontradas em Jacques, et al. Enantiomers, Racemates, e Resoluçãos (John Wiley & Sons, 1981). Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas, outra insaturação, ou outros centros de assimetria geométrica, e salvo indicação em contrário, pretende-se que os compostos incluam tanto isômeros geométrico E e Z s e/ou isômeros cis-e trans-. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também se destinam a ser incluídas. A configuração de qualquer ligação dupla carbono-carbono aqui é selecionada apenas por conveniência e não se destina a designar uma determinada configuração, a menos que o texto assim determine; desta forma, uma ligação dupla carbono-carbono ou ligação dupla carbono-heteroátomo descrita arbitrariamente aqui como *trans* pode ser *cis*, *trans* ou uma mistura de ambas em qualquer proporção.

Composições Farmacêuticas

[173] As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de presente invenção formulado em conjunto com um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[174] Como usado aqui, o termo "veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável" significa um enchimento não tóxico, inerte sólido, semi-sólido ou líquido, diluente, material de encapsulação ou auxiliar de formulação de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis são açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; ciclodextrinas, tais como alfa (α), beta (β) e gama (γ) ciclodextrinas; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras de supositório, óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propileno glicol; ésteres, tais como etil oleato e etil laurato; ágar; agentes tampão, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirogênica; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico, e soluções tampão de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos, tais como laurilsulfato sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, edulcorantes, aromatizantes e agentes de perfume, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na

composição, de acordo com a decisão do formulador.

[175] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por via oral, parenteral, por spray de inalação, por via tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou através de um reservatório implantado, preferivelmente por via oral ou administração por injeção. As composições farmacêuticas desta invenção podem conter quaisquer veículos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais, adjuvantes ou veículos. Em alguns casos, o pH da formulação pode ser ajustado com ácidos farmaceuticamente aceitáveis, bases ou tampões para aumentar a estabilidade do composto formulado ou sua forma de entrega. O termo parenteral, como aqui utilizado, inclui injeção subcutânea, intradérmica, endovenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intra-sinovial, intrasternal, intratecal intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão.

[176] Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente utilizados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, etil carbonato, etil acetato, álcool benzílico, benzil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, de sementes de algodão, de amendoim, de milho, de gérmen, de oliva, de mamona, óleos de gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurfurílico, polietileno glicols e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e misturas dos mesmos. Além de

diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e agentes de perfume.

[177] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões oleaginosas ou aquosas estéreis injetáveis, podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes umectantes ou de dispresão adequados e agentes de suspensão. A preparação estéril injetável também pode ser uma solução estéril injetável, suspensão ou emulsão em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, USP e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um meio solvente ou suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo suave pode ser aplicado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tais como ácido oléico são usados na preparação de injetáveis.

[178] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio estéril injetável antes do uso.

[179] A fim de prolongar o efeito de uma droga, é freqüentemente desejável diminuir a absorção da fármaco a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido através da utilização de uma suspensão líquida de

material cristalino ou amorfo, com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção da droga, então depende da sua taxa de dissolução, a qual, por sua vez, pode depender de forma cristalina e tamanho de cristal. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de droga administrada por via parenteral é realizada pela dissolução ou suspensão da droga em um veículo de óleo. Formas de depósito injetáveis são feitas através da formação de matrizes microencapsuladas da droga em polímeros biodegradáveis, tais como polilactida-poliglicolida. Dependendo da razão de droga para polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação da droga pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações de depósito injetáveis também são preparadas por apriionamento da droga em lipossomas ou microemulsões, que são compatíveis com os tecidos do corpo.

[180] Composições para a administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados pela mistura de compostos da presente invenção com excipientes não-irritante adequados ou veículos, tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos à temperatura ambiente, mas líquidos à temperatura do corpo e, portanto, derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

[181] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente inerte farmaceuticamente aceitável ou veículo, tal como citrato de sódio ou fosfato bicálcico e/ou: a) enchimentos ou prolongadores, tais como

amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico, b) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia, c) umectantes, tais como glicerol, d) agentes de desintegração, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca , ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardo de solução, tais como parafina, f) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes, tais como caulim e argila bentonítica, e i) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurilsulfato de sódio, e misturas dos mesmos. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também incluir agentes tampão.

[182] Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas de gelatina preenchidas duras ou macias usando excipientes, tais como lactose ou açúcar do leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes.

[183] As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos e podem ser preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também pode mser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato

intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições de revestimento que podem ser usados incluem substâncias poliméricas e ceras. Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, sprays, inalantes ou pensos. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários que possam ser necessários. Formulação oftálmica, gotas para ouvidos, pomadas para olhos, pós e soluções também são contempladas como estando dentro do escopo desta invenção.

[184] As pomadas, pastas, cremes e geles podem conter, além de um composto ativo da presente invenção, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas dos mesmos.

[185] Pós e sprays podem conter, além dos compostos desta invenção, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Sprays podem adicionalmente conter propelentes habituais, tais como clorofluorhidrocarbonetos.

[186] Pensos transdérmicos possuem a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou dispensação do composto no meio adequado. Potenciadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada por

fornecimento de uma membrana de controle de taxa ou pela dispersão do composto em uma matriz de polímero ou gel.

[187] Para entrega pulmonar, uma composição terapêutica da invenção é formulada e administrada ao paciente na forma de partículas sólidas ou líquidas por administração direta, por exemplo, inalação no sistema respiratório. Formas de partículas sólidas ou líquidas dos compostos ativos preparados para praticar a presente invenção incluem partículas de tamanho respirável: isto é, partículas de um tamanho suficientemente pequeno para passar através da boca e da laringe durante a inspiração e nos brônquios e alvéolos dos pulmões. Entrega de produtos terapêuticos em aerossol, particularmente antibióticos em aerossol, é conhecida na técnica (ver, por exemplo, a Patente dos Estados Unidos Nº. 5.767.068 para VanDevanter et al., Patente dos Estados Unidos Nº 5.508.269 para Smith et al., e WO 98/43650 por Montgomery , os quais são aqui incorporados por referência). Uma discussão sobre a entrega pulmonar de antibióticos e também encontrada na Patente dos Estados Unidos Nº. 6.014.969, aqui incorporada por referência.

[188] Por uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da invenção entende-se uma quantidade do composto que confere um efeito terapêutico no indivíduo tratado, em uma relação benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico.

[189] O efeito terapêutico pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (ou seja, o indivíduo dá uma indicação de ou sente um efeito). Uma quantidade eficaz do composto descrito acima pode variar de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 500 mg/Kg, preferivelmente,

de cerca de 1 a cerca de 50 mg/Kg. Doses eficazes também irão variar dependendo da via de administração, bem como a possibilidade de co-utilização com outros agentes. Será entendido, no entanto, que o uso total diário dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo especialista dentro do escopo do julgamento médico. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para um determinado paciente dependerá de uma variedade de fatores, incluindo o distúrbio a ser tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; drogas usadas em combinação ou simultaneamente com o composto específico empregado; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[190] A dose diária dos compostos desta invenção administrada a um humano ou outro animal em doses únicas ou divididas pode ser em quantidades, por exemplo, a partir de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal ou, mais geralmente, a partir de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Composições de dose única podem conter tais quantidades ou submúltiplos das mesmas para compensar a dose diária. Em geral, os regimes de tratamento, de acordo com a presente invenção, compreendem a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg do(s) composto(s) desta invenção por dia em doses únicas ou múltiplas.

[191] Os compostos das fórmulas aqui descritas podem, por exemplo, ser administrados por injeção, por via intravenosa,

intraarterial, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular ou subcutânea; ou por via oral, bucal, nasal, transmucosa, topicamente, em uma preparação oftálmica, ou por inalação, com uma dosagem variando de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosagens entre 1 mg e 1000 mg/dose, a cada 4–120 horas, ou de acordo com os requisitos da droga específica. Os métodos aqui contemplam a administração de uma quantidade eficaz de composto ou composição de composto para alcançar o efeito desejado ou declarado. Normalmente, a composições farmacêuticas desta invenção serão administradas de cerca de 1 a cerca de 6 vezes por dia ou, alternativamente, como uma infusão contínua. Tal administração pode ser usada como uma terapia crônica ou aguda. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com excipientes ou veículos farmacêuticos para produzir uma forma de dosagem única vai variar dependendo do hospedeiro tratado e o modo de administração particular. A preparação típica irá conter de cerca de 5% a cerca de 95% de composto ativo (p/p). Alternativamente, tais preparações podem conter de cerca de 20% a cerca de 80% do composto ativo.

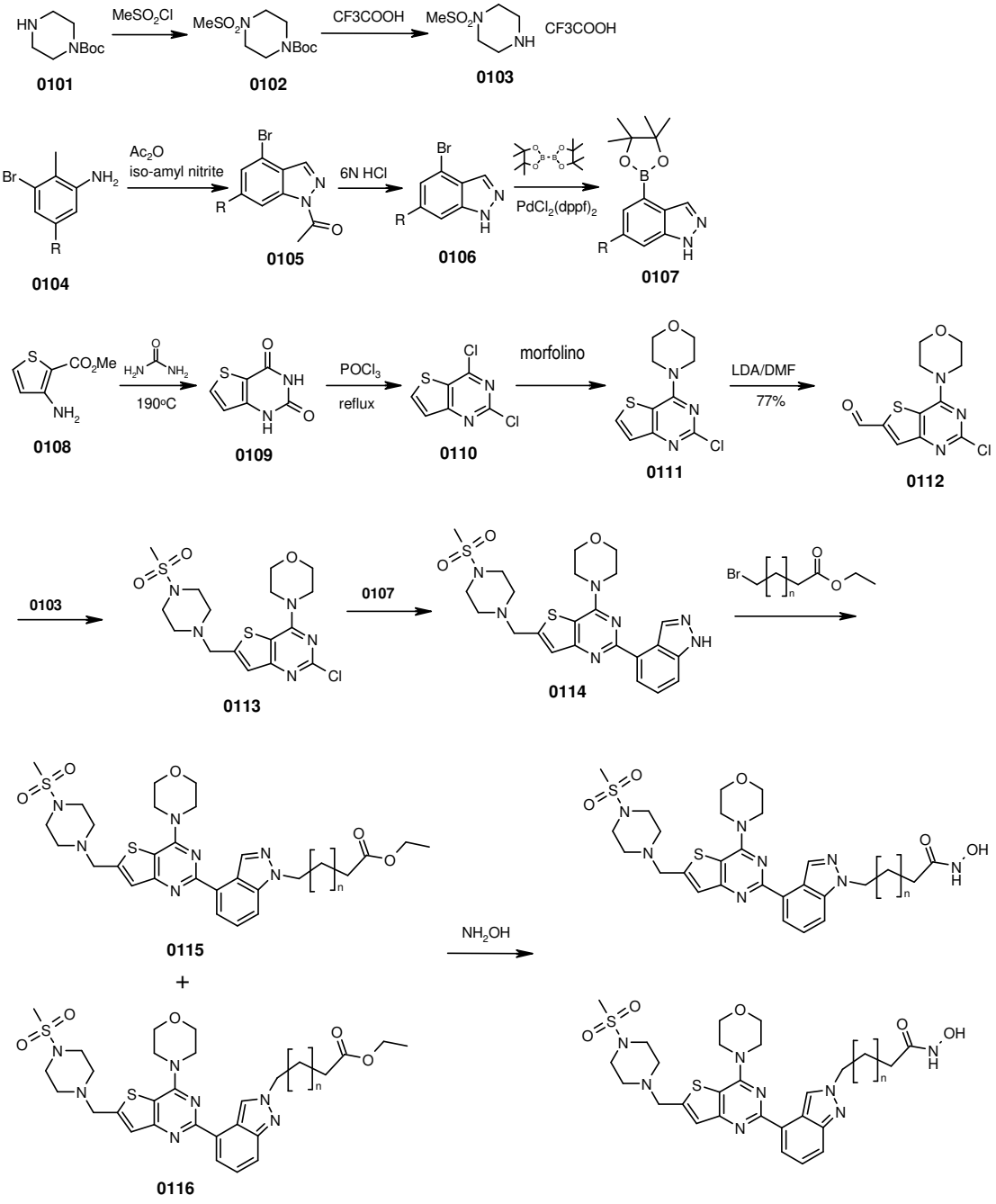
[192] Doses menores ou maiores do que aquelas citadas acima podem ser necessárias. Regimes específicos de dosagem e tratamento para cada paciente em particular dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, a gravidade e curso da doença, condição ou sintomas, a disposição do paciente para a doença, condição ou sintomas, e o julgamento do médicoe.

[193] Após a melhora da condição de um paciente, uma dose de manutenção de um composto, composição ou combinação desta invenção pode ser administrada, se necessário. Posteriormente, a dosagem ou frequência de administração, ou ambos, pode ser reduzida, em função dos sintomas, para um nível em que a condição de melhora é mantida quando os sintomas forem aliviados para o nível desejado. Os pacientes podem, no entanto, necessitar de tratamento intermitente a longo prazo quando de qualquer recorrência dos sintomas da doença.

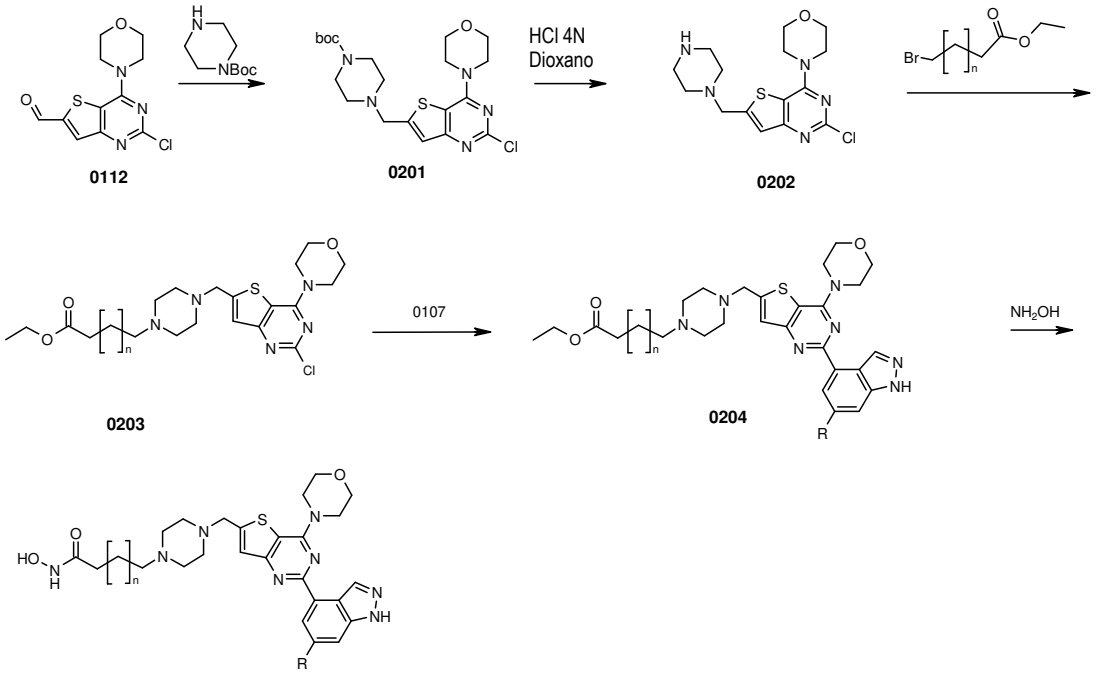
Métodos Sintéticos

[194] Os compostos e processos da presente invenção serão melhor compreendidos em conexão com os seguintes esquemas sintéticos que ilustram os métodos pelos quaé Os compostos da invenção podem ser preparados, que devem ser tomados como ilustração apenas e não limitantes do escopo da invenção.

Esquema 1

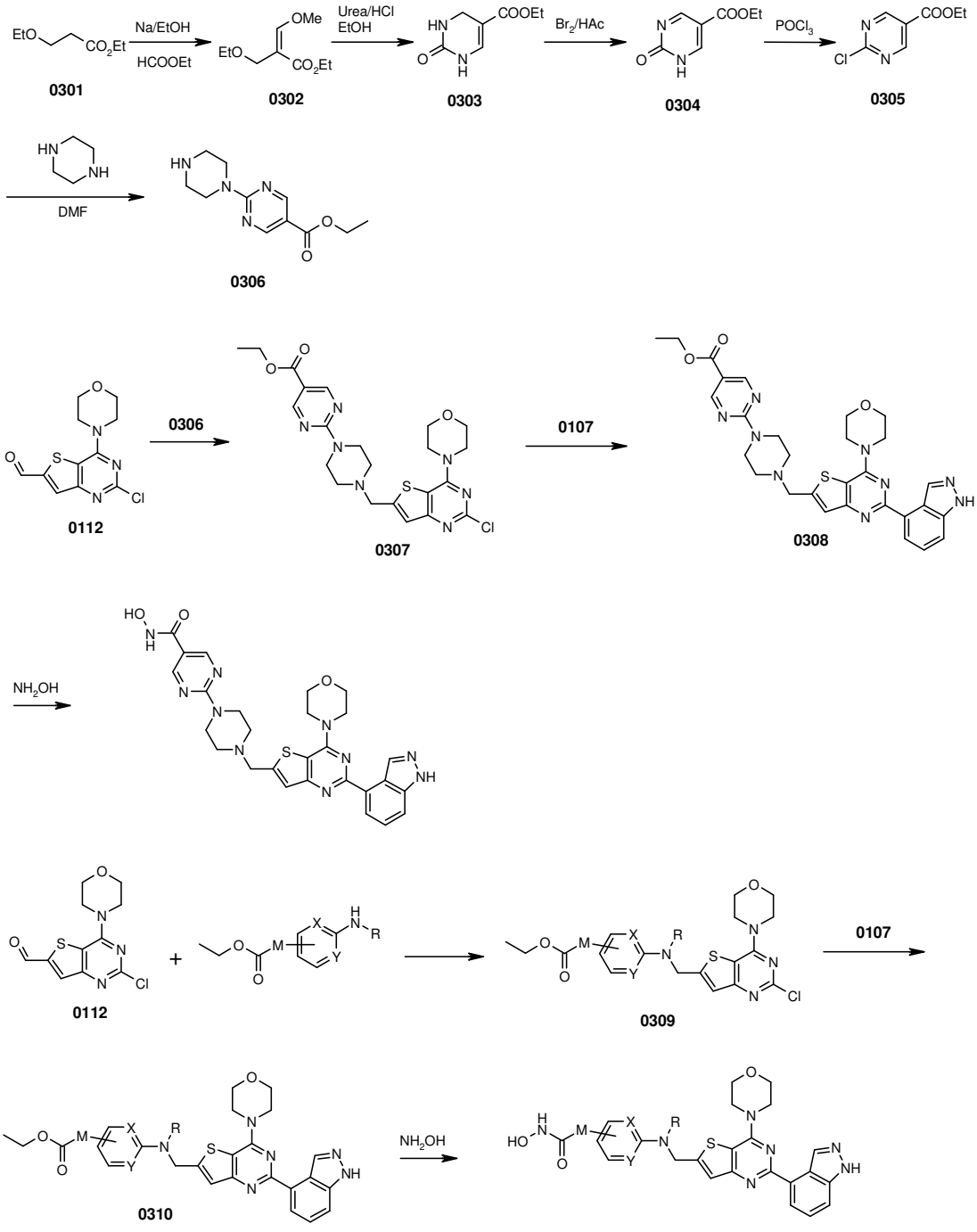

MeSO2Cl
CF3COOH
CF3COOH
0101
0102
0103
Ac2O
iso-amyl nitrite
6N HCl
PdCl2(dppf)2
0104
0105
0106
0107
POCl3
reflux
morfolino
LDA/DMF
77%
190ºC
0108
0109
0110
0111
0112
0103
0107
0113
0114
0115
NH2OH
0116

Esquema 2

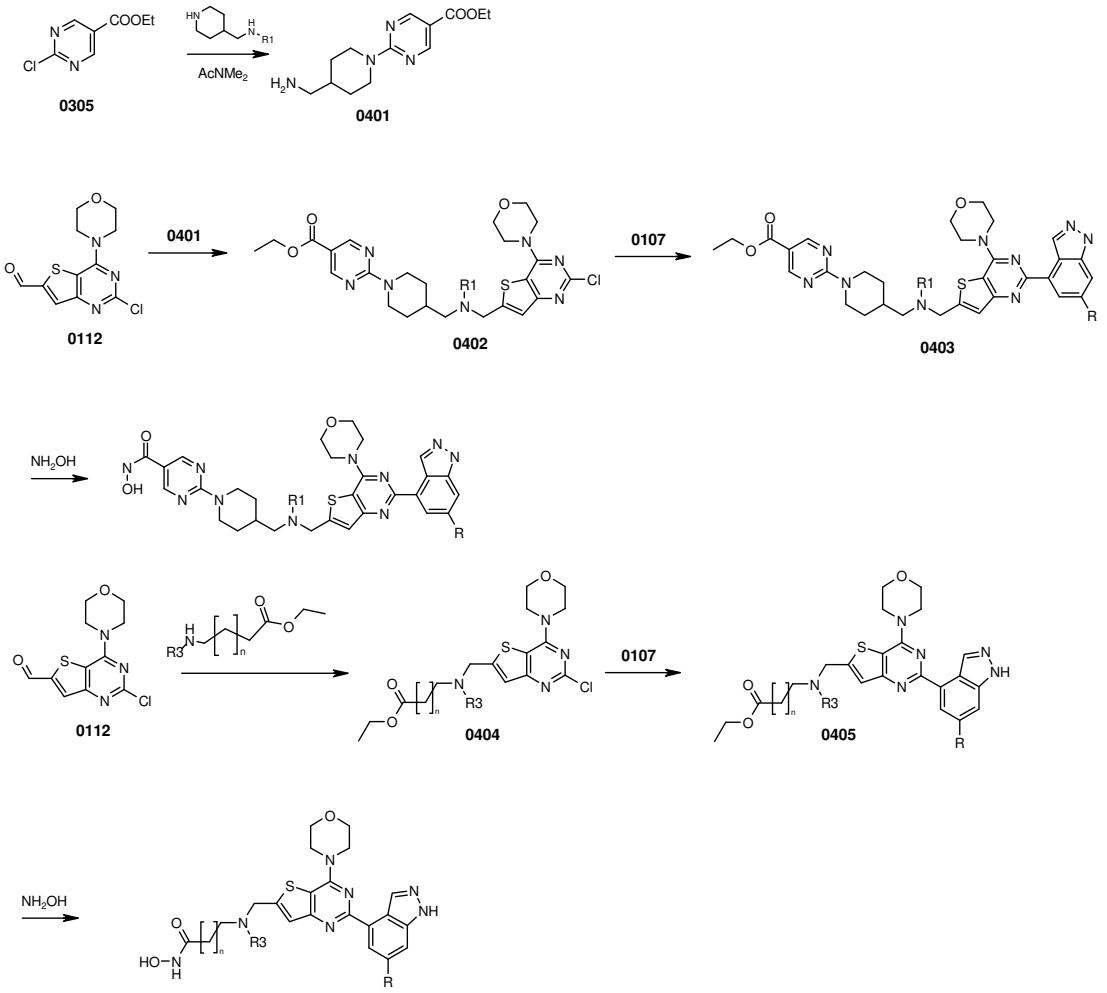


0112 **0201** **0202** **0203** **0204**

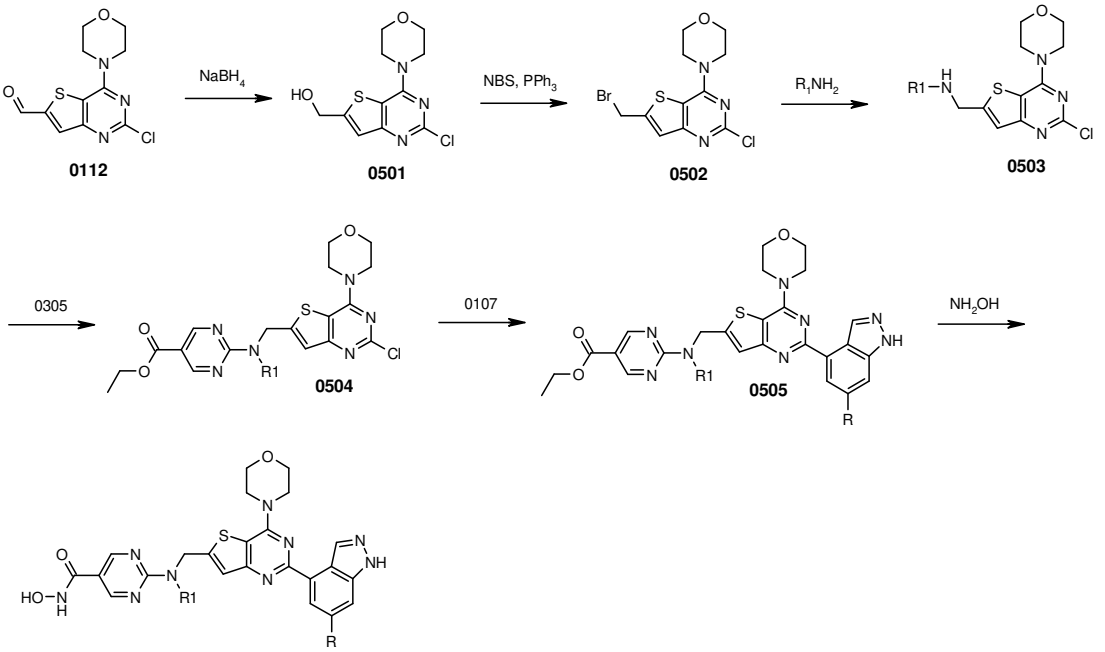
Esquema 3


Na/EtOH
HCOOEt
Urea/HCl
EtOH
Br2/HAc
POCl3
0301
0302
0303
0304
0305
DMF
0306
0112
0306
0307
0107
0308
NH2OH
0112
0309
0107
0310
NH2OH

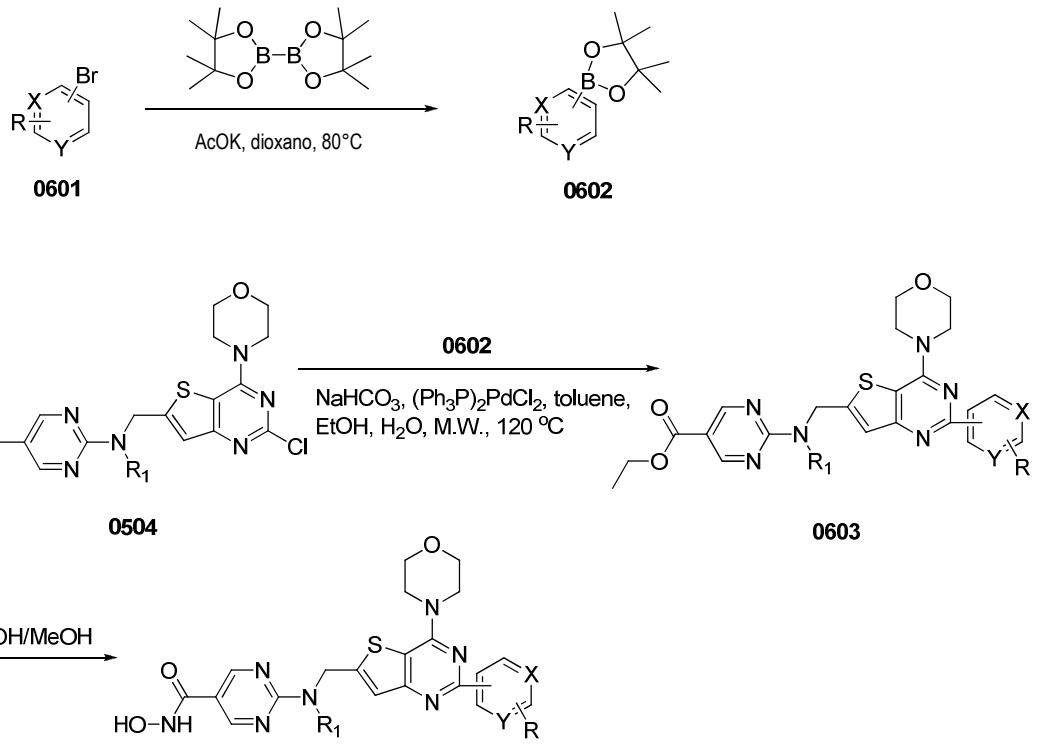
Esquema 4


COOEt
Cl
AcNMe2
H2N
0305
0401
0112
0402
0403
0107
NH2OH
0404
0405
R3
R1
R
HO
NH

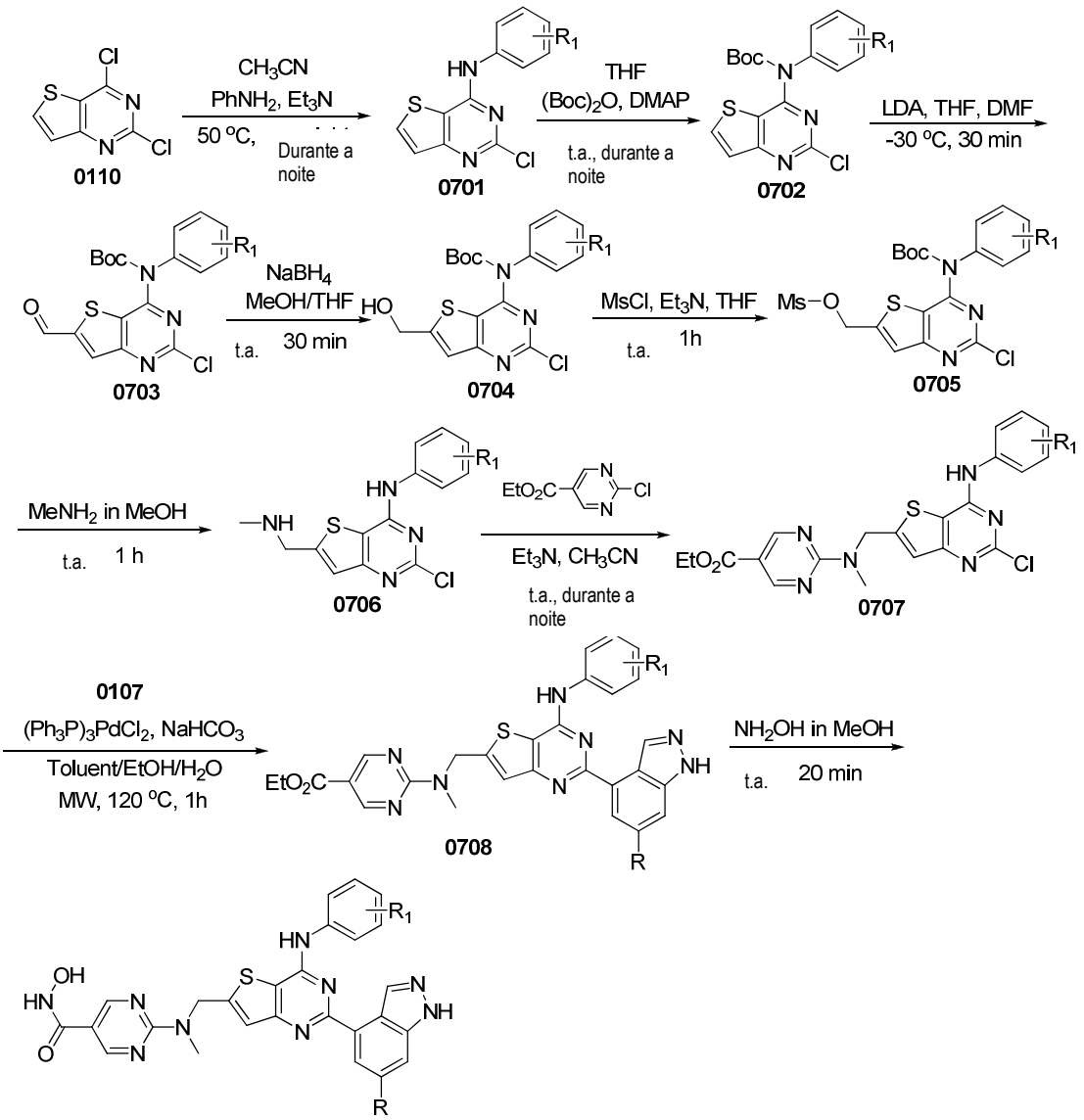
Esquema 5



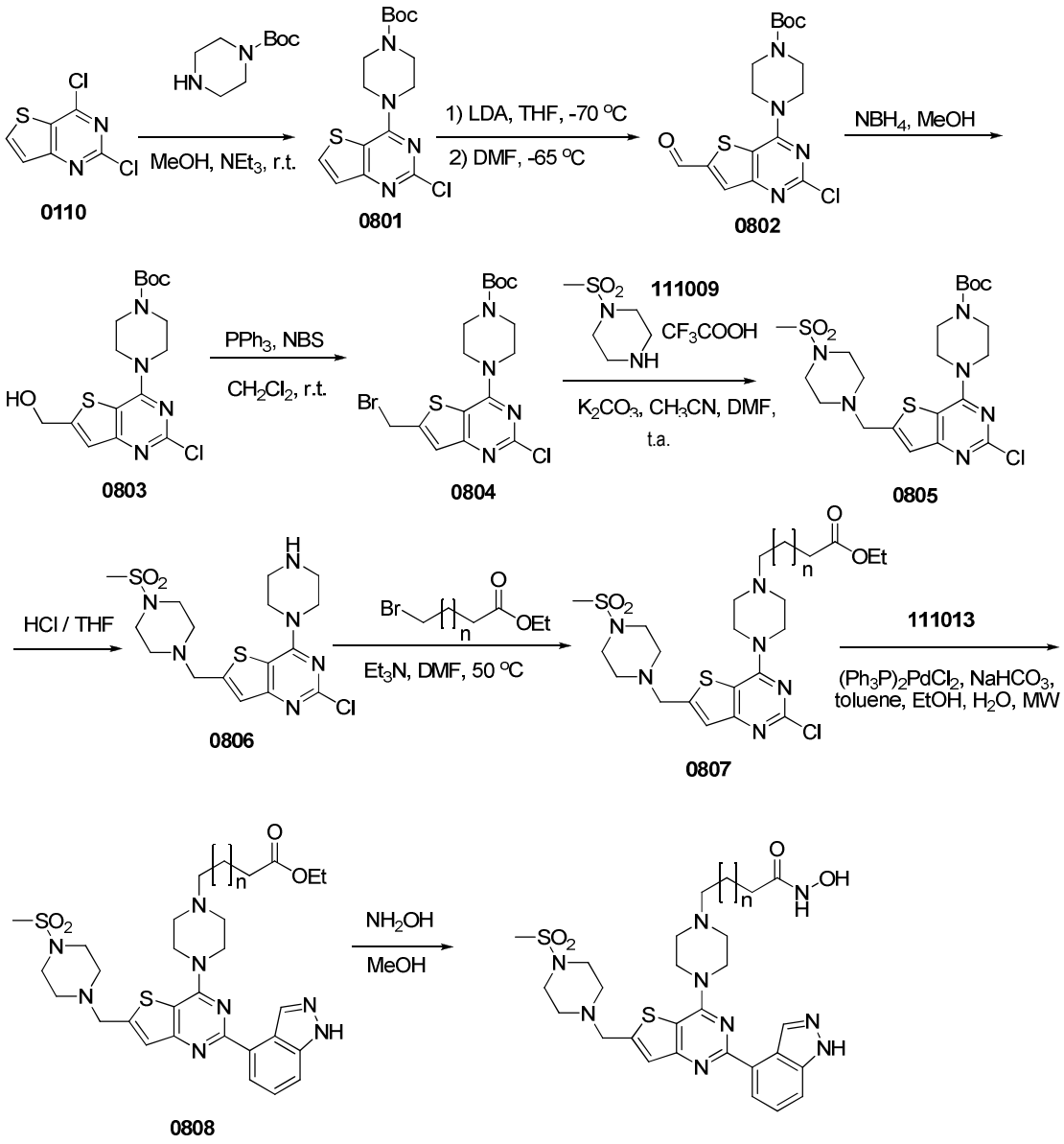
Esquema 6



Esquema 7


0110
CH3CN
PhNH2, Et3N
50 °C,
Durante a noite
0701
THF
(Boc)2O, DMAP
t.a., durante a noite
0702
LDA, THF, DMF
-30 °C, 30 min
0703
NaBH4
MeOH/THF
t.a.
30 min
0704
MsCl, Et3N, THF
t.a.
1h
0705
MeNH2 in MeOH
t.a.
1 h
0706
Et3N, CH3CN
t.a., durante a noite
0707
0107
(Ph3P)3PdCl2, NaHCO3
Toluent/EtOH/H2O
MW, 120 °C, 1h
0708
NH2OH in MeOH
t.a.
20 min

Esquema 8



0110 0801 0802 0803 0804 0805 0806 0807 0808

Exemplos

[195] Os compostos e processos da presente invenção serão posteriormente compreendidos em conexão com os exemplos a seguir, que são pretendidos como ilustração apenas e não limitantes ao escopo da invenção. Várias alterações e modificações às modalidades descritas serão aparentes àqueles versados na técnica e taé umlterações e modificações incluindo, sem limitação, aquelas relacionadas a estruturas químicas, substituintes, derivados, formulações e/ou métodos

da invenção podem ser feitas sem se afastar do espírito da invenção e escopo das reivindicações anexas.

[196] EXEMPLO 1: Preparação de N-hidróxi-5-(4-(6-((4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)pentanamida (Composto 3)

[197] Etapa 1a: Sal de ácido 1-(Metiltioperóxi)piperazina trifluoracético (Composto 0103)

[198] Uma mistura de composto 0101 (10,0 g, 54 mmol), cloreto de metanossulfonila (6,5 g, 57 mmoles) e trietilamina em CH_2Cl_2 (50 mL) foi agitada em refluxo durante a noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado para dar o composto 0102 que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[199] Uma mistura de composto 0102 e ácido trifluoracético (15 mL) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o composto do título 0103 (9,7 g, 66%) como um sólido branco. LCMS: 165 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,99 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 8,95 (br s, *2*H).

[200] Etapa 1b: 4-Bromo-*1*H-indazol (Composto 0106-3)

[201] A uma solução de 3-bromo-2-metil anilina (0104) (0,50 g, 2,69 mmoles) em clorofórmio (5 mL) foi adicionado acetato de potássio (0,28 g, 2,82 mmole). A mistura foi resfriada com banho de água gelada e, em seguida, anidrido acético (0,50 mL, 5,37 mmol) foi adicionado a esta. O banho de água gelada foi então removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos após o que um sólido gelatinoso branco se formou. 18-Crown-6 (0,14 g, 0,54 mmoles) foi então adicionado seguido pou Nitreto de isoamila

(0,80 mL, 5,90 mmoles). A mistura foi então aquecida sob refluxo por 18 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar, e foi dividida entre clorofórmio (3 × 10 mL) e carbonato de sódio hidrogênio aquoso saturado (10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10 mL), secos sobre Na_2SO_4, filtrados e evaporados para dar um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 10% v/v) para dar 1-(4-bromoindrazol-1-il)-etanona (0105) como um sólido laranja (0,31 g, 49%), e 4-bromo-*1*H-indazol (0106-3) como um sólido laranja pálido (0,21 g, 40%). Composto 0105: LCMS: 239 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 2,80 (s, 3H), 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), Composto 0106: LCMS: 197 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 7,25 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

[202] A uma solução de composto 0105 (0,30g, 1,29 mmoles) em metanol (5,0 mL) foi adicionado HCl 6N aquoso (3,0 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7 h. Metanol foi evaporado e a mistura dividida entre EtOAc (2 × 50 mL) e água (5,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5,0 mL), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas para dar 4-bromo-*1*H -indazol (0106-3) (0,24 g, 94%).

[203] Etapa 1c: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*1*H-indazol (Composto 0107-3)

[204] A uma solução agitada de composto 0106 (500 mg, 2.54 mmoles) e bis(pinacolato)diboro (968 mg, 3,81 mmoles) em DMSO (20 mL) foi adicionado acetato de potássio (747 mg, 7,61 mmol) e $PdCl_2(dppf)_2$ (3% em mol, 62 mg, 0,076 mmoles). A

mistura foi desgaseificada com argônio e aquecida a 80 ^{0}C por 40 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar e dividida entre água (50 mL) e éter (3 × 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram separadas, lavadas com salmoura (50 mL), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para dar material bruto que foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 20% v/v) para dar o composto 0107-3 como um sólido esbranquiçado (370 mg, 60%): LCMS: 245 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,41 (s, 12H), 7,40 (dd, J = 6,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H).

[205] Etapa 1d: Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(*1H*,*3H*)-diona (Composto 0109)

[206] Uma mistura de metil 3-amino-2-tiofenocarboxilato (0108) (13,48 g, 85,85 mmol) e uréia (29,75 g, 0,43 mol) foi aquecida a 190 ^{o}C por 2 h. A mistura de reação quente foi vertida em solução de hidróxido de sódio e material insolúvel foi removido por filtração. A mistura foi, então, acidificada por solução de HCl 2N. O sólido resultante foi coletado por filtração, seco para dar o composto do título 0109 (9.62 g, 67%) como um sólido branco: LCMS: 169 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,92 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 4,0 Hz , 1H), 11,19 (d, J = 14,0 Hz , 1H), 11,60 (s, 1H).

[207] Etapa 1e: 2,4-Diclorotieno[3,2-d]pirimidina (Composto 0110)

[208] Uma mistura de composto 0109 (9,49 g, 56,49 mmol) e oxicloreto de fósforo (150 mL) foi aquecida a refluxo por 10 h. O solvente foi então removido e o resíduo foi vertido em gelo/água com agitação vigorosa para dar o composto do título 0110 (8,62 g, 74%) como um sólido branco: LCMS: 205 $[M+1]^+$; ^{1}H

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz , 1H).

[209] Etapa 1f: 4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (Composto 0111)

[210] Uma mistura de composto 0110 (8,68 g, 42,34 mmol) e morfolino (8,11 mL, 93,15 mmoles) em metanol (150 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi então filtrada, lavada com água (50 mL x 3) e metanol (50 mL x 1) para dar o composto do título 0111 (11,04 g, 100%) como um sólido branco: LCMS: 256 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,91 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,41(d, J = 5,6 Hz , 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz , 1H).

[211] Etapa 1g: 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído (Composto 0112)

[212] A uma suspensão de composto 0111 (1,75 g, 6,85 mmol) em tetrahidrofurano seco (40 mL) a -78°C foi adicionado uma solução 2.0 M de LDA wm TF/hexano (20.55 mL, 41,1 mmoles). Após agitação por 1 h, *N,N*-dimetilformamida seca (3,2 mL, 41,1 mmoles) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 1 h a -78 °C e, em seguida, aquecida lentamente para temperatura ambiente. Após agitação adicional por 10 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em solução saturada de NH_4Cl, extraída com etil acetato (100 mL x 3), seca sobre Na_2SO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado para deixar um resíduo que foi lavado com etil acetato (10 mL x 2) para dar o composto do título 0112 (0,66 g, 35%) como um sólido amarelo: LCMS: 284 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 8,29(s, 1H), 10,21 (s, 1H).

[213] Etapa 1h: 4-(2-Cloro-6-((4-

(metiltioperóxi)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d] pirimidin-4-il)morfolina (Composto 0113)

[214] Uma mistura de composto 0112 (1,10 g, 3,89 mmoles), 0103 (2,20 g, 7,78 mmol), trietilamina (471 mg, 4,7 mmoles) e tetraisopropanolato de titânio (1,30 g, 4,67 mmoles) em clorofórmio (30 ml) foi agitada em refluxo durante a noite. O solvente foi então removido, e 1,2-dicloroetano (40 mL) e cianoborohidreto de sódio (368 mg, 5,84 mmoles) foram adicionados. A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente por 12 h. A reação foi concentrada e o sólido resultante foi recristalizado com etanol para dar o composto do título 0113 (800 mg, 48%) como um sólido amarelo: LCMS: 432 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,89(s, 3H), 3,13 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz , 4H), 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,91 (s, 2H), 7,31 (s, 1H).

[215] Etapa 1i: 4-(2-Cloro-6-((4-(metiltioperóxi)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d] pirimidin-4-il)morfolina (Composto 0114)

[216] Uma mistura de composto 0113 (800 mg, 1,86 mmol), 0107-3 (500 mg, 2,04 mmoles), carbonato de sódio hidrogênio (470 mg, 5,58 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(0) (80 mg, 0,093 mmol) em tolueno (20 mL), etanol (12 mL) e água (5,6 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 $^{\circ}$C por 1 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, diclorometano, 2%, v/v, para dar o composto do título

0114 (350 mg, 37%) como um sólido branco. mp 148–149 °C. LCMS: 514 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,70 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,81(s, 3H), 3,13 (t, J = 4,4 Hz , 4H), 3,92 (m, 6H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz , 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz , 1H), 9,00 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H).

[217] Etapa 1j: Etil 5–(4–(6–((4–(metilsulfonil)piperazin–1–il)metil)–4– morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–2–il)–2H–indazol–2–il)pentanoato (Composto 0116–3) e etil 5–(4–(6–((4–(metilsulfonil)piperazin–1–il)metil)–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–2–il)–1H–indazol–1–il)pentanoato (Composto 0115–3)

[218] Uma mistura de composto 0114 (370 mg, 0,72 mmol), etil 5–bromopentanoato (181 mg, 0,87 mmol) e carbonato de potássio (199 mg, 1,44 mmol) em acetonitrila (50 mL) foi refluxada por 58 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre diclorometano e água. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para dar um produto bruto que foi purificado por HPLC prep para dar o composto do título 0115–3 (80 mg, 17%) e 0116–3 (60 mg, 13%).

[219] Composto 0115–3: um sólido branco; LCMS: 642 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,23 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,84 (m, 6H), 4,01 (m, 6H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172,2, 161,6, 159,5, 157,1, 147,8, 139,3, 133,7, 131,2, 125,0, 123,0, 121,4, 120,8, 112,1, 109,7, 65,8 (2C), 59,3, 56,3, 51,4, 47,5 (2C), 45,6 (2C), 44,8 (2C), 33,5,

32,8, 28,6, 21,2, 13,2.

[220] Composto 0116-3: um sólido branco; LCMS: 642 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,24 (s, 4H), 3,84 (m, 6H), 4,04 (m, 6H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172,1, 161,5, 159,5, 156,9, 148,8, 147,4, 130,0, 124,6, 123,1, 122,2, 119,0, 118,8, 112,0, 65,8 (2C), 59,4, 56,3, 52,4, 51,4 (2C), 45,5 (2C), 44,8 (2C), 33,5, 32,7, 28,6, 21,1, 13,1.

[221] Etapa 1k: N-Hidróxi-5-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4- morfolinotien-[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)pentanamida (Composto 3)

[222] A uma solução agitada de cloridrato de hidroxilamina (4,67 g, 67 mmoles) em metanol (24 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (5,61 g, 100 mmoles) em metanol (14 mL). Após adição, a mistura foi agitada por 30 minutos a 0 °C. O precipitado resultante foi filtrada e o filtrado foi preparado como solução de hidroxilamina livre.

[223] A solução de hidroxilamina recém-preparada acima (4,00 mL) foi colocada em frasco de 10 ml. Composto 0115-3 (80 mg, 0,12 mmol) foi adicionado a esta solução e agitado a 0-10 °C por 15 minutos. O processo de reação foi monitorado por TLC. Após a reação ser concluída, a reação foi filtrada. O sólido coletado foi lavado com água e metanol, seco para dar o composto 3 (45 mg, 58%) como um sólido branco: mp 139-143 °C. LCMS: 629 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,62 (s, 4H),

2,91 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 3,84 (s, 4H), 3,86 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 4,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

[224] EXEMPLO 2: Preparação de N-hidróxi-3-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)propanamida (Composto 4)

[225] Etapa 2a: Etil 6-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2H-indazol-2-il)hexanoato (Composto 0116-4) e etil 3-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)propanoato (Composto 0115-4)

[226] Uma mistura de composto 0114 (160 mg, 0,31 mmol) , etil 6-bromohexanoato (83 mg, 0,37 mmol) e carbonato de potássio (85 mg, 0,62 mmol) em acetonitrila (50 mL) foi refluxada durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre diclorometano e água. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada à vácuo. O resíduo resultante foi purificado by HPLC prep para dar o composto do título 0116-4 (40 mg, 20%) e 0115-4 (70 mg, 34%).

[227] Composto 0116-4: um óleo; LCMS: 657 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 4,00 (m, 6H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172,4, 161,7, 159,6, 156,7, 148,6, 147,5, 130,1, 124,6, 123,1, 122,1, 119,2, 118,8,

112,0, 65,8, 59,4, 56,4, 52,6, 51,2, 45,3, 44,8, 33,3, 32,9, 29,3, 25,1, 23,4, 13,4.

[228] Composto 0115-4: um óleo; LCMS: 657 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,83 (m, 6H), 4,00 (m, 6H), 4,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,81 (s, 1H),^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172,6, 161,7, 159,8, 157,1, 147,7, 139,2, 133,5, 131,2, 124,9, 123,2, 121,4, 120,7, 112,1, 109,7, 65,8 (2C), 59,2, 56,3, 51,4, 47,7, 45,6, 44,8, 33,5, 33,0, 28,6, 23,5, 19,8, 13,2.

[229] Etapa 2b: N-hidróxi-3-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)propanamida (Composto 4)

[230] O composto do título 4 foi preparado como um sólido amarelo (45 mg, 22%) de 0115-4 (210 mg, 0,32 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): mp 186-187 °C. LCMS: 643 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,99- 4,01 (m, 4H), 4,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,51 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

[231] EXEMPLO 3: Preparação de N-hidróxi-7-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin- 1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)heptanamida (Composto 5)

[232] Etapa 3a: Etil 7-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)- 4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2H-indazol-2-il)heptanoato (Composto 0116-

5) e etil 7-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)heptanoato (Composto 0115-5)

[233] O composto do título 0115-5 (110 mg, 27%) e 0116-5 (60 mg, 16%) foram preparados de 0114 (280 mg, 0,55 mmol) , etil 7-bromoheptanoato (133 mg, 0,65 mmol) e carbonato de potássio (152 mg, 1,10 mmol) em acetonitrila (25 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0115-3 e Composto 0116-3 (Exemplo 1):

[234] Composto 0115-3: um sólido branco; LCMS: 670 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,16 (s, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (m, 6H), 4,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz 1H), 8,86 (s, 1H).

[235] Composto 0116-3: um sólido branco; LCMS: 670 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (m, 6H), 4,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,8 Hz 1H), 9,02 (s, 1H).

[236] Etapa 3b: N-hidróxi-7-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-il)heptanamida (Composto 5)

[237] O composto do título 5 foi preparado como um sólido branco (70 mg, 71%) a partir de 0115-5 (100 mg, 0,15 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3

(Exemplo 1): mp 127–130 °C. LCMS: 657 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,16 (s, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 4,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,5 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

[238] EXEMPLO 4: Preparação de N-hidróxi-5-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin- 1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2H-indazol-2-il)pentanamida (Composto 7)

[239] O composto do título 7 foi preparado como um sólido branco (35 mg, 47%) a partir de 0116-3 (60 mg, 0,12 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): mp 146–169 °C. LCMS: 629 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,57 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,97 (s, 3H), 3,23 (s, 4H), 3,89 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 4,04 (m, 4H), 4,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H).

[240] EXEMPLO 5: Preparação de N-hidróxi-6-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2H-indazol-2-il)hexanamida (Composto 8)

[241] O composto do título 8 foi preparado como um sólido amarelo (15 mg, 11%) a partir de 0116-4 (140 mg, 0,21 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): mp 124–125 °C. LCMS: 643 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,92–1,97 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,82–3,85 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,99- 4,01 (m, 4H), 4,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H),

7,37 (m, 1H), 7,53 (s, 2 H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

[242] EXEMPLO 6: Preparação de N-hidróxi-7-(4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2H-indazol-2-il)heptanamida (Composto 9)

[243] O composto do título 9 foi preparado como um sólido branco (45 mg, 76%) a partir de 0116-5 (60 mg, 0,09 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4.0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): mp 123-126 oC. LCMS: 657 [M+1]+; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,29 (s, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 2,61 (s, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,16 (s, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,98 (m, 4H), 4,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

[244] Exemplo 7: Preparação de 5-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hydroxipentanamida (Composto 11)

[245] Etapa 7a: *Terc*-butil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil) piperazina-1-carboxilato (Composto 0201)

[246] A uma mistura de 0112 (4,0 g, 14,10 mmoles) e *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (3,94 g, 21,15 mmol) em clorofórmio (50 mL) foi adicionado tetraisopil titanato (4,81 g, 16,92 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em $ClCH_2CH_2Cl$ (60 mL) e $NaBH_3CN$ (1,33 g, 21,15 mmoles) foi adicionado à mistura. A

mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e foi diluída com solução de $NaHCO_3$. A mistura foi, então, extraída com etil acetato. A fase orgânica foi separada, seca e concentrada para gerar o produto 0201 (5.2 g, 81%): LCMS: 454 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 2,49 (s, 4H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,17 (s, 1H).

[247] Etapa 7b: 4-(2-Cloro-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il) morfolina (Composto 0202)

[248] A uma mistura de 0201 (5,2 g, 11,45 mmoles) em dioxano foi adicionado 4 N HCl/dioxano (30 mL) sob N_2. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi vertida em água (30 mL), ajustada para 7 com solução de $NaHCO_3$ saturada, extraída com etil acetato, seca e concentrada para gerar o produto 0202 (3,0 g, 74%): LCMS: 354 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 2,52 (s, 4H), 2,93 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 7,16 (s, 1H).

[249] Etapa 7c: Etil 5-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil) piperazin-1-il)pentanoato (Composto 0203-11)

[250] A uma mistura de 0202 (0,3 g, 0,85 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (0,61 g, 1,87 mmol) e etil 5-bromopentanoato (0,2 g, 0,93 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, vertida em água (10 mL). A mistura foi extraída com etil acetato. A fase orgânica foi separada e lavada com água (10 mL x 5) e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para gerar o produto 0203-11 (0.36 g, 80%) como um sólido cinza: LCMS: 482 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J =

7,2 Hz, 3H), 1,52–1,69 (m, 6H), 2,30–2,37 (s, 2H), 2,55 (m, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H).

[251] Etapa 7d: Etil 5-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)pentanoato (Composto 0204-11)

[252] Uma mistura de 0203-11 (250 mg, 0,52 mmol), 0107-3 (140 mg, 0,57 mmol), $NaHCO_3$ (131 mg, 1,56 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (18 mg, 0,026 mmol) em tolueno (4,8 mL), etanol (2,5 mL) e água (1,3 mL) foi enxaguada com N_2 e aquecida sob irradiação de microondas a 130 °C por 2 h. À mistura foi adicionada água (10 mL) e extraída com etil acetato. A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o produto bruto que foi purificado por coluna de sílica gel (metanol em diclorometano 5% v/v) para gerar o produto do título 0204-11 como um sólido branco (62 mg, 21%): LCMS: 565 $[M+2]^+$; ^1H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,23 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,09 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,2 Hz, 0,8 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

[253] Etapa 7e: 5-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hydroxipentanamida (Composto 11)

[254] O composto do título 11 foi preparado como um sólido branco (21 mg, 17%) a partir de 0204-11 (129 mg, 0,23 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (1,0 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito

para o composto 3 (Exemplo 1):

[255] m.p. 125–127 °C, LCMS: 552 $[M+2]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 2,26 (t, J = 6,8 Hz,, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 3,86 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[256] Exemplo 8: Preparação de 6-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno [3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxihexanamida (Composto 12)

[257] Etapa 8a: Etil 6-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il) metil)piperazin-1-il)hexanoato (Composto 0203-12)

[258] O composto do título 0203-12 foi preparado como um sólido cinza (0,57 g, 82%) a partir de 0202 (0,5 g, 1,41 mmol), Cs_2CO_3 (0,92 g, 2,82 mmoles) e etil 6-bromohexanoato (0,35 g, 1,55 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0203-11 (Exemplo 7): LCMS: 496 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,25 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,60 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,84 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H).

[259] Etapa 8b: Etil 6-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin -6-il)metil)piperazin-1-il)hexanoato (Composto 0204-12)

[260] O composto do título 0204-12 foi preparado como um sólido branco (56 mg, 16%) a partir de 0203-12 (295 mg, 0,61 mmol), 0107-3 (164 mg, 0,67 mmol), $NaHCO_3$ (150 mg, 1,79 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (23 mg, 0,031 mmol) em tolueno (5,6 mL), etanol (3 mL) e água (1,5 mL) usando um procedimento similar

ao descrito para o composto 0204-11 (Exemplo 7): LCMS: 579 $[M+2]^+$; ^1H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (m, 8H), 3,61 (m, 2H), 3,96 (m, 5H), 4,13 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H).

[261] Etapa 8c: 6-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin- 6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hydroxihexanamida (Composto 12)

[262] O composto do título 12 foi preparado como um sólido branco (15 mg, 13%) a partir de 0204-12 (120 mg, 0,21 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (1,0 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): m.p. 123-124 °C, LCMS: 565 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 Hz, DMSO-d_6) δ 1,23 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,85 (m, 6H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 7,47 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

[263] Exemplo 9: Preparação de 7-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxiheptanamida (Composto 13)

[264] Etapa 9a: Etil 7-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil) piperazin-1-il)heptanoato (Composto 0203-13)

[265] O composto do título 0203-13 foi preparado como um sólido cinza (0,55 g, 76%) a partir de 0202 (0,5 g, 1,41 mmol), Cs_2CO_3 (0,92 g, 2,82 mmol) e etil 6-bromohexanoato (0,35 g, 1,55 mmol) usando um procedimento similar ao

descrito para o composto 0203-11 (Exemplo 7): 512 $[M+2]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,49 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,04 (q, J = 14 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H).

[266] Etapa 9b: Etil 7-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)heptanoato (Composto 0204-13)

[267] O composto do título 0204-13 foi preparado como um sólido branco (56 mg, 16%) a partir de 0203-13 (300 mg, 0,60 mmol), 0107-3 (162 mg, 0,67 mmol), $NaHCO_3$ (151 mg, 1,80 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (21 mg, 0,03 mmol) em tolueno (5,5 mL), EtOH (3 mL) e água (1,5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0204-11 (Exemplo 7): LCMS: 592 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 1,25 (m, 3H), 1,33 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,64 (m,, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 4,12 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

[268] Etapa 9c: 7-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6- il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxiheptanamida (Composto 13)

[269] O composto do título 13 foi preparado como um sólido branco (25 mg, 37%) a partir de 0204-13 (68 mg, 0,11 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (0,5 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): m.p. 119-122 °C, LCMS: 580

$[M+2]^+$; ^{1}H RMN (400 Hz, DMSO-d_6) δ 1,27 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 3,06 (m, 6H), 3,85 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,02 (m, 6H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

[270] EXEMPLO 10: Preparação de 2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 14)

[271] Etapa 10a: (*Z*)-Etil-2-(etoximetil)-3-metoxiacrilato (Composto 0302) Sódio (13,8 g) foi adicionado a uma mistura de benzeno (200 mL) e etanol (27 g) à temperatura ambiente. À mistura acima foi adicionada uma mistura de etil formiato (45,0 g, 0,61 mol) e etil 3-etoxipropionato (44,0 g, 0,30 mol) vagarosamente a 0 °C. A mistura de reação resultantefoi agitada por 2 horas e, em seguida, dimetil sulfato (76,0 g, 0,61 mol) foi adicionado e agitado a 50 °C por 3 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi lavado com água. A camada orgânica foi separada e foi adicionado cloreto de trietilamônio (40,0 g, 0,29 mol) e hidróxido de sódio (7,00 g, 0,175 mol). A mistura resultante foi agitada por 4 h. e, em seguida, filtrada. O filtrado foi lavado com água, seco sobre Na_2SO_4, filtrado e evaporado para dar um resíduo que foi destilado sob vácuo para fornecer o composto 0302 (18,8 g, 33%) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 (m, 6H), 3,48 (m, 3H), 3,63 (m, *3*H), 4,20 (m, 2H).

[272] Etapa 10b: Etil 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Composto 0303)

[273] Uma mistura de composto 0302 (21,4 g, 0,11 mol),

uréia (5,70 g, 0,095 mol), e Ácido clorídrico concentrado (36%~38%, 5 mL) em etanol (300 mL) foi aquecida a refluxo durante a noite. Após evaporação, o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto 0303 (7,80 g, 65%) como um prisma incolor: LCMS: 171 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz , 3H), 4,19 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H).

[274] Etapa 10c: Etil 2-oxo-1,2-dihidropirimidina-5-carboxilato (Composto 0304)

[275] Uma solução de composto 0303 (2,50 g, 14,7 mmol) e bromo (2,40 g, 15 mmoles) em ácido acético (55 mL) foi aquecida a refluxo por 1.5 h. A remoção do solvente gerou o composto bruto 0304 (3,60 g, 99%) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional: LCMS: 169 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz , 3H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz , 2H), 8,85 (s, 2H), 12,19 (ds, 2H).

[276] Etapa 10d: Etil 2-cloropirimidina-5-carboxilato (Composto 0305)

[277] Uma mistura de composto 0304 (3,60 g, 21 mmoles) oxicloreto de fósforo (25 mL), e N,N-dimetilanilina (2,5 mL) foi aquecida a refluxo por 1,5 h. Após a remoção do solvente, água gelada (10 mL) foi adicionada ao resíduo. A mistura foi adicionada a NaOH 2N (90 ml), e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi evaporada e purificada por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 5% v/v) para dar o composto 0305 (1,20 g, 30%): LCMS: 187 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,42 (t, J = 7,5 Hz , 3H), 4,48 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 9,15 (s, 2H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 4,37 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 9,18 (s, 2H).

[278] Etapa 10e: Etil 2-(piperazin-1-il)pirimidina-5-

carboxilato (Composto 0306)

[279] Uma mistura de composto 0305 (1,10 g, 5,9 mmoles) e piperazina (1,02 g, 11,8 mmoles) em DMF (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura foi diluída com água and extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e seca, concentrada para dar o composto 0306 (1,20 g, 86%): LCMS: 237 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, *3*H), 2,73 (t, J = 5,2 Hz, *4*H), 3,77 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, *2*H), 8,76 (s, 2H).

[280] Etapa 10f: Etil 2-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0307)

[281] A uma mistura de composto 0112 (500 mg, 1,77 mmol) e Composto 0306 (376 mg, 1,59 mmol) em clorofórmio (40 mL) foi adicionado tetraisopil titanato (754 mg, 2,66 mmoles). A mistura foi agitada em refluxo durante a noite. O solvente foi evaporado e, em seguida, 1,2-dicloroetano (50 mL) e cianoborohidreto de sódio (168 mg, 2,66 mmoles) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi vertida em $NaHCO_3$ saturado e extraída com etil acetato (2 x 50 mL). A camada orgânica foi separada e evaporada para gerar a mistura que foi purificada por cromatografia de coluna de sílica gel (etil acetato em éter de petróleo 10% v/v) to gerar o composto 0307 (270 mg, 34%) como um sólido amarelo: LCMS: 504 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 4H), 3,85 (m, 6H), 4,00 (m, 8H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,84 (s, 2H).

[282] Etapa 10g: Etil 2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-

il)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0308)

[283] O composto do título 0308 foi preparado como um sólido amarelo (60 mg, 23%) a partir de 0307 (220 mg, 0,44 mmol), 0107-3 (161 mg, 0,66 mmol), $NaHCO_3$ (111 mg, 1,32 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (19 mg, 0,022 mmol) em tolueno (4,7 mL), etanol (2,8 mL) e água (1,2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0204-11 (Exemplo 7): LCMS: 586 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 4H), 3,93 (m, 6H), 4,01 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 9,01 (s, 1H).

[284] Etapa 10h: 2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 14)

[285] O composto do título 14 foi preparado como um sólido amarelo (30 mg, 52%) a partir de 0308 (60 mg, 0,10 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (3,0 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): mp 209-221 °C. LCMS: 573 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,59 (s, 4H), 3,85 (m, 8H), 3,95 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 7,47 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 13,19(s, 1 H).

[286] EXEMPLO 11: Preparação de 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 15)

[287] Etapa 11a: Etil 2-(4-(aminometil)piperidin-1-

il)pirimidina-5-carboxilato

[288] (Composto 0401)

[289] Uma mistura de 0405 (1,10 g, 5,9 mmoles), piperidin-4-ilmetanamina (1,35 g, 11,8 mmoles) em 2-(dimetilamino)acetamida (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (CH3OH em CH2Cl2 6% v/v) para dar o produto desejado 0401 (1,27 g, 81%): LCMS: 265 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 1,16 (m, *2*H), 1,22(m, *5*H), 1,36 (m, 1H), 1,64 (m, *1*H), 1,85 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,62 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 2,94 (ds, J = 12,8 Hz, J = 2,4 Hz ,2H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,26(s, 1H, 8,82 (s, 2H).

[290] Etapa 11b: Etil 2-(4-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0402-15)

[291] A uma mistura de composto 0112 (589 mg, 2,08 mmoles) e Composto 0401 (500 mg, 1,89 mmol) em clorofórmio (50 mL) foi adicionado tetraisopil titanato (644 mg, 2,26 mmoles). A mistura foi agitada em refluxo durante a noite. O solvente foi removido e 1,2-dicloroetano (30 mL) e cianoborohidreto de sódio (179 mg, 2,84 mmoles) foram então adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi vertida em $NaHCO_3$ saturado e extraída com etil acetato (2 x 50 mL. A camada orgânica foi separada evaporada. O resíduo foi purificado por coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo 10% v/v) para dar o composto 0402 (630 mg, 57%). LCMS: 533 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05-1,14 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H),

1,78–1,85 (m, 3H), 2,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (brs, 1H), 2,98 (t, J = 11 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,02 (s, 2H), 4,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 13 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,74 (s, 2H).

[292] Etapa 11c: Etil 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0403-15)

[293] O composto do título 0403 foi preparado como um sólido branco (120 mg, 17%) a partir de 0402 (630 mg, 1,18 mmol), 0107-3 (580 mg, 2,37 mmoles), $NaHCO_3$ (297 mg, 3,54 mmoles) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (25 mg, 0,036 mmol) em tolueno (11 mL), etanol (6,6 mL) e água (3,1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0204-11 (Exemplo 7): LCMS: 614 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,09–1,14 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,82–1,87 (m, 3H), 3,00 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,07 (s, 2H), 4,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 13 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

[294] Etapa 11d: 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 15)

[295] O composto do título 15 foi preparado como um sólido branco (30 mg, 63%) a partir de 0403 (50 mg, 0,08 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (3,0 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): mp 170–172 °C. LCMS: 601

$[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05-1,13 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 3H), 2,95 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 4,01 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 4,71 (d, J = 13 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

[296] EXEMPLO 12: Preparação de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 54)

[297] Etapa 12a: (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol (Composto 0501)

[298] A uma mistura de composto 0112 (500 mg, 1,77 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado borohidreto de sódio (200 mg, 5,3 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi resfriada rapidamente com água e extraída com etil acetato, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para obter o composto bruto 0501 (500 mg, 99%) como um sólido amarelo: LCMS: 286 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,93 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H).

[299] Etapa 12b: 4-(6-(Bromometil)-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (Composto 0502)

[300] A uma solução de composto 0501 (1,6 g, 5,6 mmoles) em diclorometano (100 mL) foi adicionado N-bromosuccinimida (1,2 g, 6,7 mmoles) e trifenilfosfina (1,75 g, 6,7 mmoles). A mistura foi agitada a 25 °C por 3 horas. O solvente foi removido, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo 20% v/v) para dar o composto do título 0502 (1,16 mg, 60%) como um sólido amarelo: LCMS: 348 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ 3,74

(t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,79 (s, 2H), 7,21 (s, 1H).

[301] Etapa 12c: (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N- metilmetanamina (Composto 0503-54)

[302] Uma mistura de composto 0502 (190 mg) e solução de metanamina álcool (50 mL) foi agitada em temperatura de refluxo por 1 hora. O solvente foi removido em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (metanol em diclorometano, 12% v/v) para dar o composto do título 0503-54 (190 mg, 54%) como um sólido amarelo: LCMS: 299 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,06 (s, 3H), 2,93 (s, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

[303] Etapa 12d: Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil) (metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-54)

[304] Uma mistura de composto 0503-54 (215 mg, 0,72 mmol), composto 0305 (336 mg, 1,8 mmol) e N, N-diisopropiletilamina(20 mL) em acetonitrila (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em pressão reduzida e a precipitação resultante foi lavada com etil acetato e seca para fornecer o composto do título 0504-54 (210 mg, 65%) como um sólido amarelo: LCMS: 531 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,4 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,81 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,93 (t, J = 4 Hz, 4H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 8,97 (s, 2H).

[305] Etapa 12e: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505)

[306] Uma mistura de composto 0504 (210 mg, 0.47 mmol), 0107-3 (171 mg, 0.7 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (118 mg, 1.4 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(α) (16 mg, 0.02 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1.3 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C por 1 h. À mistura de reação foi adicionada água e extraída com etil acetato. A camada de etil acetato foi coletada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para dar um resíduo que foi lavado com diclorometano para obter o composto do título 0505-54 (130 mg, 52%) como um sólido branco: LCMS: 449 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,86 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,02 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,95 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 7,6 Hz, 1H), 13,28 (s, 1H).

[307] Etapa 12f: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 54)

[308] O composto do título 54 foi preparado como um sólido branco (17 mg, 15%) a partir de 0505-54 (120 mg, 0,22 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4,0 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1):

[309] m.p. 197-200 °C. LCMS: 518 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,26 (s, 3H), 3,86 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,16 (s, 1H),

13,22 (s, 1H).

[310] Exemplo 13: Preparação de 2-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 53)

[311] Etapa 13a: (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina (Composto 0503-53)

[312] A uma solução de composto 0502 (1.5g, 4,3 mmoles) em metanol (20 mL) foi adicionado $NH_3.H_2O$ (20mL). A mistura foi agitada durante a noite a 65 °C. O solvente foi removido em pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 50% v/v) para dar o composto do título 0503-53 (270 mg, 22%) como um sólido amarelo: LCMS: 285 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,06 (s, 2H), 7,22 (s,1H).

[313] Etapa 13b: Etil 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino) pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-53)

[314] Uma mistura de composto 0503-53 (270 mg, 0,95 mmol), composto 0305 (353 mg, 1,9 mmol) e N, N-Diisopropiletilamina(2 mL) em acetonitrila (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em pressão reduzida e a precipitação foi lavada com diclorometano, seca para fornecer o composto do título 0504-53 (160 mg, 39%) como um sólido branco: LCMS: 435 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,27 (dd, J_1= 14,0 Hz, J_2= 6,8 Hz ,2H), 4,88 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,85 (t, J = 6 Hz, 1H).

[315] Etapa 13c: Etil 2-((2-(1H-indazol-4-il)-4-

morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metilamino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-53)

[316] Uma mistura de composto 0504-53 (160 mg, 0,37 mmol), 0107-3 (135 mg, 0,55 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (93 mg, 1,11 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(α)(13 mg, 0,02 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1,3 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C por 1 h. À mistura de reação foi adicionada água e extraída com etil acetato. A camada orgânica foi coletada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para dar um resíduo que foi lavado com diclorometano para dar o composto do título 0505-53 (80 mg, 42%) como um sólido branco: LCMS: 517 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,97 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,27 (dd, J_1= 14,0 Hz, J_2= 6,8 Hz ,2H), 4,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,45-7,50 (m,2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 13,2 (s, 1H).

[317] Etapa 13d: 2-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metilamino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 53)

[318] O composto do título 53 foi preparado como um sólido amarelo claro (19 mg, 24%) a partir de 0505-53 (80 mg, 0,15 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5,0 mL, 1,77 mol/L) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): m.p. 234-237 °C. LCMS: 504 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 2H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,97 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4

Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

[319] Exemplo 14: Preparação de 2-(4-((((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 16)

[320] Etapa 14a: Etil 2-(4-((((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0402-16)

[321] Um composto de 0402-15 (510 mg, 0,96 mmol) e paraformaldeído (58 mg, 1,92 mmol) foi dissolvido em metanol (20 mL), então, $NaBH_3CN$ (121 mg, 1,92 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Metanol foi removido e ao resíduo foi adicionado etil acetato e água. A camada orgânica foi lavada com água e água de salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro. Filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado por coluna (etil acetato em éter de petróleo 40% v/v) para obter o composto 0402-16 (265 mg, 51%) como um sólido amarelo. LCMS: 546 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,04 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2, 3H), 1,84-1,88 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 8,75 (s, 2H).

[322] Etapa 14b: Etil 2-(4-((((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0403-16)

[323] Uma mistura de composto 0402-16 (246 mg, 0,45 mmol), 0107-3 (221 mg, 0,90 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (12,6 mg, 1,5 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (19 mg, 0,023 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (2,9 mL) e água (1,3 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120°C por 2 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando cromatografia de coluna eluindo metanol em diclorometano (2%, v/v), para dar o composto do título 0403-16 (200 mg, 71%) como um sólido amarelo. LCMS: 628 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,18 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,94-1,97 (m, 3H), 2,34- 2,36 (m, 5H), 2,97 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

[324] Etapa 14c: 2-(4-((((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 16)

[325] A uma solução agitada de cloridrato de hidroxilamina (4,67 g, 67 mmoles) em metanol (24 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (5,61 g, 100 mmoles) em metanol (14 mL). Após adição, a mistura foi agitada por 30 minutos a 0 °C, e foi deixada descansar à baixa temperatura. O precipitado resultante foi isolaso, e a solução foi preparada para dar hidroxilamina livre.

[326] A solução de hidroxilamina recém-preparada acima (10,00 mL) foi colocada em frasco de 100ml. Composto 111-47-2 (200 mg, 0,32 mmol) foi adicionado a esta solução e desgaseificado a 0 °C por 15 minutos. O processo de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi neutralizada com gelo seco, filtrada e lavada com água, metanol e DCM para dar o composto do título 111-47 (130 mg, 66%) como um sólido amarelo: mp 174-175 °C. LCMS: 616 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 3H), 2,27- 2,31 (m, 5H), 2,97 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 4,71 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

[327] Exemplo 15: Preparação de 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibutanamida (Composto 41)

[328] Etapa 15a: Etil 4-(terc-butoxicarbonil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)butanoato (Composto 0404-41)

[329] 15a-1: Etil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato

[330] Cloridrato de etil 4-aminobutanoato (1,97 g, 11,77 mmoles) foi dissolvido em clorofórmio (30 mL) e o f da mistura foi ajustado para 8~9 com trietilamina, então, o composto 0112 (1,66 g, 5,88 mmoles) e tetraisopil titanato (2,01 g, 7,06 mmoles) foram adicionados e a mistura foi agitada em refluxo durante a noite. Removido o solvente, então 1,2-dicloroetano (50 mL) e cianoborohidreto de sódio (1.48 g, 23,53 mmoles) foram adicionados e, em seguida, agitados à temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi

vertida em solução de $NaHCO_3$ saturada e extraída com etil acetato 3 x 50 mL) e purificada por coluna (etil acetato em éter de petróleo 50% v/v) para obter 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato (1.38 g, 59%) como um sólido amarelo. LCMS: 399 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H).

[331] 15a-2: Etil 4-(terc-butoxicarbonil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)butanoato (0404-41)

[332] A uma solução de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato (400 mg, 1,0 mmol) em TF (10 mL) foi adicionado $(Boc)_2O$ (218 mg, 1,0 mmol). Em seguida, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi extraída com etil acetato e lavada com água, salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O produto bruto foi purificado usando cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo 75% v/v), para dar o composto do título 0404-41 (330 mg, 66%) como um líquido incolor. LCMS: 499 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,30 (s, 1H).

[333] Etapa 15b. Etil 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(terc-butoxicarbonil)amino)butanoato (Composto 0405-41)

[334] Uma mistura de composto 0404-41 (386 mg, 0.78

mmol), 0107-3 (378 mg, 1.55 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (196 mg, 2.33 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α)(27 mg, 0.05 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C por 1 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando cromatografia de coluna eluindo metanol em diclorometano (2-5%, v/v), para dar o composto do título 0405-41 (396 mg, 79%) como um sólido branco. LCMS: 581 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6): δ1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (m, 4H), 4,03 (m, 6H), 4,70 (s, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

[335] Etapa 15c: 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibutanamida (Composto 41)

[336] A uma solução agitada de cloridrato de hidroxilamina (4,67 g, 67 mmoles) em metanol (24 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (5,64 g, 100 mmoles) em metanol (14 mL). Após adição, a mistura foi agitada por 30 minutos a 0 °C, e foi deixada descansar à baixa temperatura. O precipitado resultante foi isolado, e a solução foi preparada para dar hidroxilamina livre.

[337] A solução de hidroxilamina recém-preparada (6,00 mL) foi colocada em frasco de 50 mL, Composto 0405-41 (300 mg, 0,51 mmol) foi adicionado a esta solução e desgaseificado

à temperatura ambiente por 30 minutos. O processo de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi neutralizada com gelo seco, filtrada, e a precipitação foi lavada com metanol e água para dar terc-butil (2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil(4-(hidroxiamino)-4-oxobutil)carbamato (267 mg, 91%) como um sólido branco. LCMS: 568 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,45 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

[338] O composto acima preparado foi então adicionado a uma solução de cloreto de isopropanol hidrogênio recém-preparada (7,00 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi evaporada e dissolvida em água. Em seguida, a mistura foi neutralizada com amônia com 0 °C, filtrada e a precipitação foi lavada com metanol e água para dar o produto bruto que foi purificado com HPLC prep.. Composto 41 foi alcançado (50 mg, 24%) como um sólido laranja: m.p. 149-152 °C. LCMS: 468 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,55 (m, 2H), 1,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (m, 6H), 3,96 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

[339] Exemplo 16: Preparação de 5-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxipentanamida (Composto 42)

[340] Etapa 16a: Metil 5-(terc-butoxicarbonil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pentanoato

(Composto 0404-42)

[341] O composto do título 0404-42 (0,75 g, 33,3%) foi preparado como um sólido branco sem purificação adicional a partir de 0112 (1,2 g, 4,24 mmoles), cloridrato de 5-aminopentanoato (1,416 g, 8,48 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-41 (Exemplo 15): LCMS: 399 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39-1,47 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), Composto 0404-42: LCMS: 499 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,23 (s, 9H),1,47-1,49 (m, 4H), 2,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 7,31 (s, 1H).

[342] Etapa 16b: Metil 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(terc-butoxicarbonil)amino)pentanoato(Composto 0405-42)

[343] O composto do título 0405-42 (260 mg, 55,8%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-42 (400 mg, 0,803 mmol), 0107-3 (216 mg, 0,884 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (202,4 mg, 2,41 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α)(30 mg, 0,0402 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-42 (Exemplo 15): LCMS: 581 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,52 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,83 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 4,00-4,10 (m, 6H), 4,69 (s, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz , 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[344] Etapa 16c: 5-((2-(1H-indazol-4-il)-4-

morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxipentanamida(Composto 42)

[345] O composto do título 42 foi preparado como um sólido branco (23 mg, 13,9%) a partir de 0405-42 (260 mg, 0,45 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8,0 mL) seguido por desproteção usando um procedimento similar ao descrito para o composto 41 (Exemplo 15): p.f.145-147°C. LCMS: 482 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ1,54-1,63 (m, 4H), 1,99 (t, J =7,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 4,58 (t, J =4,4 Hz, 2H), 7,49 (t, J =8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J =8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,24 (d, J =10,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,11 (s, 2H),10,42 (s, 1H), 13,28 (s, 1 H).

[346] Exemplo 17: Preparação de 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxihexanamida (Composto 43)

[347] Etapa 17a: Etil 6-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)hexanoato (Composto 0404-43)

[348] O composto do título 0404-43 (343 mg, 38%) foi preparado como um sólido amarelo de 0112 (0,6 g, 2,12 mmoles) e cloridrato de etil 6-aminohexanoato (0,83 g, 4.24 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-41 (Exemplo 15): LCMS: 427 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,17 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz 2H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,99(s, 2H), 4,03 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H).

[349] Etapa 17b: Etil 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)hexanoato

(Composto 0405-43)

[350] Uma mistura de composto 0404-43 (343 mg, 0,80 mmol), 0107-3 (294 mg, 1,2 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (294 mg, 2,4 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α) (29 mg, 0,05 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120°C por 1 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando cromatografia de coluna eluindo metanol em diclorometano (2-5%, v/v), para dar o composto do título 0405-43 (120 mg, 29%) como um sólido amarelo. LCMS: 509 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,17(t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,35(m, 2H), 1,42-1,57 (m, 4H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (t, , J = 4,0 Hz, 4H), 3,97-4,06 (m, 6H), 7,45 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz , 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz , 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

[351] Etapa 17c: 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxihexanamida (43)

[352] O composto do título 43 foi preparado (17 mg, 15%) como um sólido amarelo a partir de 0405-43 (120 mg, 0,24 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 128-130 °C. LCMS: 496 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23-1,32 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 4H), 1,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57(t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,06 (s, 2H), 7,45

(s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

[353] Exemplo 18: Preparação de 7-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxiheptanamida (Composto 44)

[354] Etapa 18a: Etil 7-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)heptanoato (Composto 0404-44)

[355] O composto do título 0404-44 (700 mg, 45%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0112 (1 g, 3,5 mmoles) e cloridrato de 7-aminoheptanoato (1,5 g, 7,0 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-41 (Exemplo 15): LCMS: 442 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,27 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,00-4,06 (m, 4H), 7,23 (s, 1H).

[356] Etapa 18b: Etil 7-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)heptanoato (Composto 0405-44)

[357] O composto do título 0405-44 (260 mg, 63%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-44 (350 mg, 0,79 mmol) e 0107-3 (290 mg, 1,19 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0405-43 (Exemplo 17): LCMS: 523 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,16(t, J = 6 Hz, 3H), 1,26-1,31(m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,56 (t, , J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (t, , J = 4,8 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4Hz , 1H), 8,22 (d, J = 7,2Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[358] Etapa 18c: 7-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxiheptanamida (Composto 44)

[359] O composto do título 44 foi preparado (37 mg, 24%) como um sólido amarelo a partir de 0405-44 (160 mg, 0,31 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (3,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 188-190 °C. LCMS: 510 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,33 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 4H), 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56(t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,05 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

[360] Exemplo 19: Preparação de 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxibutanamida (Composto 101)

[361] Etapa 19a: Etil 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)butanoato (Composto 0404-101)

[362] A uma solução de etil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato (100 mg, 0,25 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado poli-formaldeído (15 mg, 0,50 mmol). Após agitação por 30 min à temperatura ambiente, $NaBH_3CN$ (32 mg, 0.50 mmol) foi adicionado lentamente, e a mistura foi agitada por mais 30 min. A reação foi terminada por adição de água (5 mL) a 0 °C e agitada. O precipitado resultante foi filtrado and lavado com água para dar 0404-101 (85 mg, 83%) como um sólido amarelo. LCMS: 413 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14

(t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H).

[363] Etapa 19b: Etil 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)butanoato (Composto 111-48-3)

[364] O composto do título 0405-101 (200 mg, 56%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-101 (300 mg, 0.73 mmol) e 0107-3 (356 mg, 1.46 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0405-43 (Exemplo 17): LCMS: 495 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (m, 6H), 4,02 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

[365] Etapa 19c: 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxibutanamida (Composto 101)

[366] O composto do título 101 foi preparado (160 mg, 88%) como um sólido amarelo a partir de 0405-101 (187 mg, 0,38 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (6,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 115-118 $^{\circ}$C. LCMS: 482 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72 (m, 2H), 2,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (m, 6H), 4,01 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 13,26 (s, 1H).

[367] Exemplo 20: Preparação de 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-

hidroxipentanamida (Composto 102)

[368] Etapa 20a: Metil 5-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pentanoato (Composto 0404-102)

[369] O composto do título 0404-102 (0.62 g, 86%) foi preparado como um sólido branco a partir de metil 5-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino) pentanoato (700 mg, 1,76 mmol), paraformaldeído (106 mg, 3,52 mmol) em metanol (30 mL) e NaBH3CN (221 mg, 3,52 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-101 (Exemplo 19): LCMS: 413 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45-1,59 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,75 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,26 (s, 1H).

[370] Etapa 20b: Metil 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pentanoato (Composto 0405-102)

[371] O composto do título 0405-102 (305 mg, 61,7%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-102 (350 mg, 0,85 mmol) e 0107-3 (311 mg, 1,27 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0405-43 (Exemplo 17): LCMS: 495 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,48-1,57 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H),3,84 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 3,97-4,04 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz , 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[372] Etapa 20c: 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipentanamida (Composto 102)

[373] O composto do título 102 foi preparado (60 mg, 25%) como um sólido amarelo a partir de 0405-102 (240 mg, 0,48 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 120-122 °C. LCMS: 496 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48-1,54 (m, 4H), 1,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,01 (s, 4H), 7,46 (s, 2H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J =7,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,18 (s, 1 H).

[374] Exemplo 21: Preparação de 6-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxihexanamida (Composto 103)

[375] Etapa 21a: Etil 6-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)hexanoato (Composto 0404-103)

[376] O composto do título 0404-103 (0,62 g, 86%) foi preparado como um sólido branco a partir de 0404-43 (0,67 g, 1,57 mmol), paraformaldeído (94 mg, 3,14 mmol) e NaBH3CN (197 mg, 3,14 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-101 (Exemplo 19): LCMS: 441 $[M+1]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24-1,32 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H).

[377] Etapa 21b: Etil 6-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)hexanoato (Composto 0405-103)

[378] O composto do título 0405-103 (190 mg, 54%) foi

preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-103 (300 mg, 0,68 mmol) e 0107-3 (199 mg, 0,82 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0405-43 (Exemplo 17): LCMS: 523 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,16(t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,35(m, 2H), 1,47-1,57 (m, 4H), 2,27 (m, 5H), 2,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,04 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8 Hz , 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz , 1H), 8,89 (s, 1H), 13,21(s, 1H).

[379] Etapa 21c: 6-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxihexanamida (Composto 103)

[380] O composto do título 103 foi preparado (75 mg, 41%) como um sólido branco a partir de 0405-103 (190 mg, 0,22 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 115-118 °C. LCMS: 510 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ 1,23-1,27 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 4H), 1,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,42(t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

[381] Exemplo 22: Preparação de 7-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxiheptanamida (Composto 104)

[382] Etapa 22a: Etil 7-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)heptanoato (Composto 0404-104)

[383] O composto do título 0404-104 (670 mg, 95%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-44 (0,67 g, 1,52 mmol), paraformaldeído (91 mg, 3,04 mmoles) e NaBH3CN

(191 mg, 3,04 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0404-101 (Exemplo 19): LCMS: 455 [M+1]+; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,32 (m, 4H), 1,42-1,54 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H).

[384] Etapa 22b: Etil 7-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)heptanoato (Composto 0405-104)

[385] O composto do título 0405-104 (260 mg, 67%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0404-104 (330 mg, 0,73 mmol) e 0107-3 (176 mg, 0,73 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0405-43 (Exemplo 17): LCMS: 537 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,41 (m, 4H), 1,49-1,55 (m, 4H), 2,25 (m, 5H), 2,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (m, 6H), 4,01 (m, 6H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz , 1H), 8,21 (d, J = 6,8 Hz , 1H), 8,87 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

[386] Etapa 22c: 7-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxiheptanamida (Composto 104)

[387] O composto do título 104 foi preparado (65 mg, 55%) como um sólido branco a partir de 0405-104 (120 mg, 0,22 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 131-133 °C. LCMS: 524 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21-1,27 (m, 4H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,43(t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8

Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

[388] Exemplo 23: Preparação de 2-(((2-(6-fluor-1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 69)

[389] Etapa 23a: 3-Bromo-5-fluor-2-metilbenzenamina (Composto 0104-69)

[390] A uma solução de 4-fluor-2-nitrotolueno (10,0 g, 64,4 mmoles) em ácido trifluoracético (40 mL), foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (12,5 mL) seguido por NBS (17,2 g, 96,6 mmoles) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Em seguida, a mistura de reação foi vertida em gelo e água e agitada por 15 min. Extraída com etil acetato e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca, concentrada para obter o composto 1-bromo-5-fluor-2-metil-3-nitrobenzeno (15,0 g, 100%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,41 (s, 3H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), Uma mistura do composto acima preparado (15,0 g, 64,4 mmoles), Fe (18,0 g, 0,32 mol), HCl concentrado(2 mL) em MeOH (150 mL) e água (30 mL) foi agitada em refluxo por 4 h. Em seguida, a mistura foi ajustada para f 12 com solução de NaOH aquoso e filtrada. O solvente foi removido e diluído com água. Extraído com etil acetato, seco, concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 7%) para obter o composto 0104-69 (5.8 g, 44%) as yellow oil. LCMS: 204 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.45 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H).

[391] Etapa 23b: 4-Bromo-6-fluor-1H-indazol (Composto 0106-69)

[392] O composto do título 0106-69 (3,7 g, 61%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0104-69 (5,8 g, 28,4 mmoles), acetato de potássio (2,93 g, 29,8 mmoles), Ac2O (5,8 g, 56,8 mmoles) e iso-amil nitrito (7,32 g, 62,5 mmoles) seguido por hidrólise por ácido clorídrico aquoso (6N, 35 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0106-3 (Exemplo 1): LCMS: 215 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.44 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 13.54 (s, 1H).

[393] Etapa 23c: 6-Fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Composto 107-69)

[394] O composto do título 0107-69 (700 mg, 57%) foi preparado como um sólido amarelo a partir de 0106-69 (1,0 g, 4,65 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,77 g, 6,98 mmoles), PdCl2(dppf)2 (380 mg, 0,47 mmol) e acetato de potássio seco (1,37 g, 14.0 mmoles) em dioxano (40 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0107-3 (Exemplo 1): LCMS: 263 $[M+1]^+$.

[395] Etapa 23d: Etil 2-(((2-(6-fluor-1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-69)

[396] Uma mistura de composto 0504-54 (200 mg, 0,45 mmol), 0107-69 (135 mg, 0,5 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (115 mg, 1,3 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (15 mg, 0,02 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5mL) e água (2 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C por 5 h. A mistura de reação foi dividida entre etil acetato

e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada , concentrada e lavada com etil acetato para obter o composto do título 0505-69 (100 mg, 41%) como um sólido amarelo. LCMS: 549 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 10,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,94 (m, 3H), 13,27 (s, 1H).

[397] Etapa 23e: 2-(((2-(6-Fluor-1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 69)

[398] O composto do título 69 foi preparado (24 mg, 25%) como um sólido amarelo a partir de 0505-69 (100 mg, 0,18 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 215-217 °C. LCMS: 536 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (dd, J= 10,8, 2,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 13,28 (s, 1H).

[399] Exemplo 24: Preparação de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(neopentil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 83)

[400] Etapa 24a: N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2,2-dimetilpropan-1-amina (Composto 0503-83)

[401] Uma solução de composto 0503-53 (600 mg, 2,1 mmoles), pivalaldeído (912 mg, 10,6 mmoles) e $Ti(OEt)_4$ (958

mg, 4,2 mmoles) em $CHCl_3$/MeOH (8 mL/4 mL) foi agitada a 35 °C por 20 hr. Então, $NaBH_3CN$ (530 mg, 8.4 mmoles) foi adicionado e agitado por 3 hr a 45 °C. Esta mistura foi diluída com H_2O, extraída com CH_2Cl_2, seca por Na_2SO_4, e concentrada para obter 0503-83 (631 mg, 85%) como um sólido amarelo. LCMS: 355 $[M+1]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (s, 9H), 2,29 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

[402] Etapa 24b: Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(neopentil) amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-83)

[403] Uma mistura de composto 0503-83 (400 mg, 1,13 mmol), 0305 (846 mg, 4,52 mmoles) e DIPEA (1,5 g, 11,3 mmoles) em MeCN (8 mL) foi agitada a 70 °C por 24 hr, concentrada, purificada por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 10% v/v) para fornecer o composto 0504-83 (530 mg, 93%) como um sólido amarelo. LCMS: 505 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,84 (s, 2H).

[404] Etapa 24c: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil) (neopentil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-83)

[405] Uma mistura de composto 0504-83 (300 mg, 0,6 mmol), 0107-3 (176 mg, 0,72 mmol), $NaHCO_3$ (152 mg, 1,8 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (22 mg, 0,03 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (1 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C por 1 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada em vácuo. O

resíduo resultante foi purificado usando cromatografia de coluna (metanol em diclorometano, 2–5% v/v) para dar o composto do título 0505–83 (300 mg, 85%) como um sólido branco. LCMS: 587 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,99 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

[406] Etapa 24d: 2–(((2–(1H–indazol–4–il)–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)(neopentil)amino)–N–hidroxipirimidina–5–carboxamida (Composto 83)

[407] O composto do título 83 foi preparado (191 mg, 65%) como um sólido amarelo a partir de 0505–83 (300 mg, 0,51 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém–preparada (20,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 240–242 °C. LCMS: 574 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,99 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[408] Exemplo 25: Preparação de 2–(((2–(1H–indazol–4–il)–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)(propil)amino)–N–hidroxipirimidina–5–carboxamida (Composto 84)

[409] Etapa 25a: N–((2–cloro–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)propan–1–amina (Composto 0503–84)

[410] Composto 0502 (500 mg, 1,43 mmol) foi dissolvido em metanol (30 mL) e então propan–1–amina (5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a 65 °C e o processo de reação foi

monitorado por TLC. Então, o solvente foi removido em pressão reduzida e a precipitação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, evaporada em vácuo e, em seguida, purificada por cromatografia de coluna (metanol em diclorometano, 1,7% v/v) para dar o composto do título 0503-84 (412 mg, 88%) como um sólido amarelo claro. LCMS: 327 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 2,49 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

[411] Etapa 25b: Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-84)

[412] O composto do título 0504-84 foi preparado (477 mg, 79%) como um sólido amarelo a partir de 0503-84 (412 mg, 1,26 mmol) e 0305 (353 mg, 1,89 mmol) em acetonitrila (30 mL), e N, N-Diisopropiletilamina(3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0504-83 (Exemplo 24): LCMS: 477 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57-1,66 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H),4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 8,86 (s, 2H).

[413] Etapa 25c: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-84)

[414] O composto do título 0505-84 foi preparado (240 mg, 82%) como um sólido branco a partir de 0504-84 (250 mg, 0,52

mmol), 0107-3 (154 mg, 0,63 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (132 mg, 1,57 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (18,5 mg, 0,026 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0505-83 (Exemplo 24): LCMS: 559 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,61-1,71 (m, 2H), 3,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (t, J= 4,6 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 3H), 13,20 (s, 1H).

[415] Etapa 25d: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 84)

[416] O composto do título 84 foi preparado (189 mg, 81%) como um sólido branco a partir de 0505-84 (240 mg, 0,43 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (16,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 224-226 °C. LCMS: 546 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,60-1,69 (m, 2H), 3,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[417] Exemplo 26: Preparação de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(butil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 85)

[418] Etapa 26a: N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-

d]pirimidin-6-il)metil)butan-1-amina (Composto 0503-85)

[419] O composto do título 0503-85 foi preparado (430 mg, 88%) como um sólido amarelo claro a partir de 0502 (500mg, 1.43 mmol) e butan-1-amina (5mL) em metanol (30 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0503-84 (Exemplo 25): LCMS: 341 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 1H), 3,81-3,82 (m, 4H), 3,94-3,95 (d, 4H), 4,07 (s, 2H), 7,30 (s, 1H).

[420] Etapa 26b: Etil 2-(butil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-84)

[421] O composto do título 0504-85 foi preparado (519 mg, 84%) como um sólido amarelo claro a partir de 0503-85 (430 mg, 1.26 mmol) e (353 mg, 1.89 mmol) em acetonitrila (30 mL) e N, N-Diisopropiletilamina(3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0504-83 (Exemplo 24): LCMS: 491 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,26-1,34 (m, 5H), 1,55-1,62 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 6H), 3,83 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,86 (s, 2H).

[422] Etapa 26c: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(butil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-85)

[423] O composto do título 0505-85 foi preparado (255 mg, 87%) como um sólido amarelo claro a partir de 0504-85 (250 mg, 0,51 mmol), 0107-3 (149 mg, 0,61 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (128 mg, 1,53 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α)(17,8 mg, 0,025 mmol) em

tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0505-83 (Exemplo 24): LCMS: 573 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,43-1,48 (m, 5H), 1,73-1,81 (m, 2H), 3,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,94 (t, J= 4,6 Hz, 4H), 4,10 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 3H), 13,34 (s, 1H).

[424] Etapa 26d: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(butil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 85)

[425] O composto do título 85 foi preparado (131 mg, 53%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0505-85 (255 mg, 0,45 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (16,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 234-236 °C. LCMS: 560 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,96 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 4,02 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,26 (s, 2H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 13,27 (s, 1H),

[426] Exemplo 27: Preparação de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 86)

[427] Etapa 27a: 2-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)etanol (Composto 0503-86)

[428] O composto do título 0503-86 foi preparado (230 mg, 41%) como um sólido amarelo claro a partir de 0502 (600 mg,

1,72 mmol) e 2-aminoetanol (6 mL) em metanol (60 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0503-84 (Exemplo 25): LCMS: 329 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,62 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 3,47 (dd, J_1= 11,2 Hz, J_2= 6,0 Hz ,2H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 4,04 (s,2H), 4,53 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s,1H).

[429] Etapa 27b: Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-86)

[430] O composto do título 0504-86 foi preparado (170 mg, 51%) como um sólido branco a partir de 0503-86 (230 mg, 0,7 mmol) e 0305 (157 mg, 0,84 mmol) em acetonitrila (20 mL) e N, N-Diisopropiletilamina (4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0504-83 (Exemplo 24): LCMS: 479 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,62 (dd, J_1= 11,2 Hz, J_2= 6,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,27 (dd, J_1= 13,6 Hz, J_2= 6,8 Hz ,2H), 4,86 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,85 (s, 2H).

[431] Etapa 27c: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)pirimidina-5-carboxilato (0505-86)

[432] O composto do título 0505-86 foi preparado (120 mg, 60%) como um sólido branco a partir de 0504-86 (170 mg, 0,35 mmol), 0107-3 (104 mg, 0,43 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (89 mg, 1,06 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α) (13 mg, 0,02 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2,5 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0505-83 (Exemplo 24):

LCMS: 561 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,66 (dd, J_1= 10,8 Hz, J_2= 5,6 Hz ,2H), 3,78-3,83 (m, 6H), 3,95 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,28 (dd, J_1 = 14,4 Hz, J_2= 7,2 Hz ,2H), 4,88 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,29 (s, *2*H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 3H), 13,2 (s, 1H).

[433] Etapa 27d: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (86)

[434] O composto do título 86 foi preparado (42 mg, 36%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0505-86 (120 mg, 0,21 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 190-194 °C. LCMS: 548 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,64 (dd, J_1= 10,8 Hz, J_2= 5,6 Hz ,2H), 3,79 (dd, J_1= 8,4 Hz, J_2= 4,4 Hz, H), 3,95 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,85 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[435] Exemplo 28: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 90)

[436] Etapa 28a: N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxietanamina (Composto 0503-90)

[437] O composto do título 0503-90 foi preparado (410 mg, 80%) como óleo a partir de 0502 (520 mg, 1,5 mmol) e 2-metoxietanamina (1,1 g, 10,0 mmoles) em metanol (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto

0503-84 (Exemplo 25): LCMS: 343 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,858 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,53 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,12 (s, 2H), 7,16 (s, 1H).

[438] Etapa 28b: Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-90)

[439] O composto do título 0504-90 foi preparado (400 mg, 81%) como um sólido amarelo a partir de 0503-90 (342 mg, 1,0 mmol) e 0305 (205 mg, 1,1 mmol) em acetonitrila (20 mL) e N, N-Diisopropiletilamina (400mg, 3,3 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0504-83 (Exemplo 24): LCMS: 493 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (brs, 4H), 3,82 (brs, 4H), 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

[440] Etapa 28c: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-90)

[441] O composto do título 0505-90 foi preparado (260 mg, 90%) como um sólido branco a partir de 0504-90 (246 mg, 0,5 mmol), 0107-3 (146 mg, 0,6 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (126 mg, 1,5 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α) (18 mg, 0,025 mmol) em tolueno (8,0 mL), etanol (5 mL) e água (3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0505-83 (Exemplo 24): LCMS: 575 $[M+1]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_6$) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,02 (m, 6H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,34

(s, 2H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 13,29 (s, 1H).

[442] Etapa 28d: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 90)

[443] O composto do título 90 foi preparado (180 mg, 71%) como um sólido branco a partir de 0505-90 (260 mg, 0,45 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (15,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 219-222 °C. LCMS: 482 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,90 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,07 (brs, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

[444] Exemplo 29: Preparação de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 93)

[445] Etapa 29a: N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metilpropan-1-amina (Composto 0503-93)

[446] O composto do título 0503-93 foi preparado (0,6 g, 88%) como um sólido amarelo a partir de 0502 (694 g, 2,0 mmoles), 2-metilpropan-1-amina (1,5 g, 20 mmoles) e DIPEA (2,6 g, 20 mmoles) em MeOH (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0503-84 (Exemplo 25): LCMS: 341 $[M+1]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,69 (m, 1H), 2,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (s,

1H), 3,74 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

[447] Etapa 29b: Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil) amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0504-93)

[448] O composto do título 0504-93 foi preparado (500 mg, 57%) como um sólido amarelo a partir de 0503-93 (613 mg, 1,8 mmol) e 0305 (675 mg, 3,6 mmoles) em acetonitrila (8 mL) e N, N-Diisopropiletilamina (1,2 g, 9 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0504-83 (Exemplo 24): LCMS: 491 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,17 (m, 1H), 3,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,85 (s, 2H).

[449] Etapa 29c: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil) (isobutil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0505-93)

[450] O composto do título 0505-93 foi preparado (257 mg, 91%) como um sólido branco a partir de 0504-93 (245 mg, 0,5 mmol), 0107-3 (147 mg, 0,6 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (126 mg, 1,5 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(α) (18 mg, 0,025 mmol) em tolueno (4,0 mL), etanol (2 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0505-83 (Exemplo 24): LCMS: 573 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 3,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 13,22(s, 1H).

[451] Etapa 29d: 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 93)

[452] O composto do título 93 foi preparado (90mg, 26 %) como um sólido branco a partir de 0505-93 (357 mg, 0.6 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20.0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1): p.f. 196-198 °C. LCMS: 560 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,20 (m, 1H), 3,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

[453] Exemplo 30: Preparação de 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxinicotinamida (Composto 76)

[454] Etapa 30a: Isopropil 6-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)nicotinato (Composto 0309-76)

[455] A uma suspensão de 0112 (3,4 g, 12 mmoles) e etil 6-aminonicotinato (912 mg, 6 mmoles) em tolueno (50 mL) foi adicionado tetraisopropil titanato (2 g, 7,2 mmoles) e a mistura foi agitada a 120 °C durante a noite, $NaBH(OAc)_3$ (1,9 g, 9 mmoles) foi adicionado à mistura de reação, em seguida, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e agitada por adicionais 4 horas, extraída com diclorometano (10 mL X 2). A camada orgânica combinada foi lavada com $NaHCO_3$ saturado (aq., 20 mL), salmoura (20 mL X 2), seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 20%

v/v) para obter 0309-76 (1.5 g, 28%) como um sólido branco. LCMS: 448 $[M+1]^+$; ^{1}H-RMN (400 MHz. DMSO-d_6) δ 1,29 (d, J = 6 Hz, 6H) 3,73 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 4,89 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,09 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).

[456] Etapa 30b: Metil 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)nicotinato (Composto 0310-76)

[457] O isopropil 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)- nicotinato foi preparado (200 mg, 82%) como um sólido amarelo a partir de 0309-76 (200 mg, 0,462 mmol), 0107-3 (124 mg, 0,51 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (120 mg, 1,4 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (16 mg, 0,0231 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0505-83 (Exemplo 24): LCMS: 530 $[M+1]^+$ ^{1}H-RMN (400 MHz. DMSO-d_6) δ 1,28 (d, J = 6 Hz, 6H) 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,94 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,677 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[458] A uma mistura do composto acima (200 mg, 0,378 mmol) em MeOH (8 mL), foi adicionado gota a gota H_2SO_4 concentrado (2 ml). A mistura foi refluxada durante a noite. Evaporada para dar o metil ester bruto, 0310-76 (140 mg, 75%) que foi usado na etapa seguinte diretamente sem purificação adicional. LCMS: 502 $[M+1]^+$ ^{1}H-RMN (400 MHz. DMSO-d_6) δ 3,77 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,94 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51

(s, 1H), 7,677 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

[459] Etapa 30c: 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxinicotinamida (Composto 76)

[460] O composto do título 76 foi preparado (23 mg, 16%) como um sólido marrom a partir de 0310-76-2 (140 mg, 0.28 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10.0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.218-220 °C. LCMS: 503 $[M+1]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz. DMSO-d_6): δ 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,90 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

[461] Exemplo 31: Preparação de 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibenzamida (Composto 78)

[462] Etapa 31a: Etil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)benzoato (Composto 0309-78)

[463] O composto do título, 0309-78 foi preparado (580 mg, 95%) como um sólido laranja a partir de etil 4-aminobenzoato (256 mg, 1,55 mmol), 0112 (400 mg, 1,41 mmol) e tetraisopil titanato (480 mg, 1,69 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0309-76 (Exemplo 30). LCMS: 433 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,20 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 6,4 Hz, 1H),

7,36 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

[464] Etapa 31b: Etil 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)benzoato (Composto 0310-78)

[465] O composto do título, 0310-78 foi preparado (85 mg, 33%) como um sólido branco a partir de 0309-78 (216 mg, 0,5 mmol), 0107-3 (256 mg, 0,53 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (126 mg, 1,5 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (18 mg, 0025 mmol) em tolueno (4,0 mL), etanol (2,5 mL) e água (1,5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0310-76 (Exemplo 30). LCMS: 515 $[M+1]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,80 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,97 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,20 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H).

[466] Etapa 31c: 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibenzamida (Composto 78)

[467] O composto do título 78 foi preparado (41 mg, 28%) como um sólido amarelo a partir de 0310-78 (150 mg, 0.29 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10.0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 180-183 °C. LCMS: 502 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,80 (br s, 4H), 3,96 (t, 4H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2

Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

[468] Exemplo 32: Preparação de (E)-3-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Composto 80)

[469] Etapa 32a: (E)-etil 3-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)acrilato (Composto 0309-80)

[470] O composto do título, 0309-80 foi preparado (968 mg, 71%) como um sólido amarelo claro a partir de (E)-etil 3-(4-aminofenil)acrilato (623 mg, 3,26 mmoles), 0112 (840 mg, 2,96 mmoles), e tetraisopil titanato (1 g, 3,55 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0309-76 (Exemplo 30). LCMS: 459 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 6,0 Hz,1H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

[471] Etapa 32b: (E)-etil 3-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)acrilato (Composto 0310-80)

[472] O composto do título, 0310-80 foi preparado (490 mg, 69%) como um sólido amarelo claro a partir de 0309-80 (600 mg, 1,31 mmol), 0107-3 (383 mg, 1,57 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (329 mg, 3,92 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)(46 mg, 0,065 mmol) em tolueno (16.0 mL), etanol (10 mL) e água (4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0310-76 (Exemplo 30). LCMS: 541 $[M+1]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,82 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,97 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

[473] Etapa 32c: (E)-3-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Composto 80)

[474] O composto do título 80 foi preparado (71 mg, 15%) como um sólido amarelo claro a partir de 0310-80 (490 mg, 0,91 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20,0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. >300 ^{o}C. LCMS: 528 $[M+1]^{+}$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,87 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63(s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 10,60 (s, 1H), 13,27 (s, 1H).

[475] Exemplo 33: Preparação de (E)-3-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Composto 81)

[476] Etapa 33a: (E)-etil 3-(4-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)fenil)acrilato (Composto 0309-81)

[477] Uma solução de composto 0309-80 (1,0 g, 2,2 mmoles), CH_3I (6,2 g, 44 mmoles), e Cs_2CO_3 (1,44 g, 4,4 mmoles) em solução de CH_3CN / DMF seca (5 mL /5 mL) foi

agitada à temperatura ambiente por 3 dias. CH_3I e CH_3CN foram removidos em vácuo e o resíduo foi diluído com H_2O, extraído com etil acetato, seco sobre Na_2SO_4, e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 20% v/v) para obter 0309-81 (0.3 g, 30%) como um sólido amarelo. LCMS: 473 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,53 (m, 3H).

[478] Etapa 33b: (E)-etil 3-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)
metil)(metil)amino)fenil)acrilato (Composto 0310-81)

[479] O composto do título, 0310-81 foi preparado (200 mg, 71%) como um sólido branco a partir de 0309-81 (240 mg, 0.5 mmol), 0107-3 (135 mg, 0.55 mmol), $NaHCO_3$ (126 mg, 1.5 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (18 mg, 0.025 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0310-76 (Exemplo 30). LCMS: 555 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,33 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz , 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz , 1H), 8,87 (s, 1H), 13,21(s, 1H).

[480] Etapa 33c: (E)-3-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-
il)metil)(metil)amino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Composto 81)

[481] O composto do título 81 foi preparado (24 mg, 10 %)

como um sólido amarelo claro a partir de 0310-81 (250 mg, 0.45 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20.0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 188-190 °C. LCMS: 542 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 6,21 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz , 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz , 1H), 8,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

[482] Exemplo 34: Preparação de (2-(((2-(3-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 107)

[483] Etapa 34a: N-(3-bromofenil)acetamida (Composto 0601-107)

[484] À solução de 3-bromoanilina (6.3 g, 63.7mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL), foi adicionado cloreto de acetil (3.75 g, 47.7 mmoles) e TEA (7.4 g, 73.4 mmoles) a 0 °C, agitada por 2 horas. A mistura foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título 0601-107 (7.8 g, 99.3%) como um sólido marrom. LCMS: 215 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,05 (s, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).

[485] Etapa 34b: N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (Composto 0602-107)

[486] A uma solução de composto 0601-107 (2,5 g, 11,6 mmoles) e bis(pinacolato)diboro (4,4 g, 17,5 mmoles) em dioxano (100 mL) foram adicionado acetato de potássio (3,4 g,

35 mmoles) e $PdCl_2(dppf)_2$ (0,95 g, 1,1 mmol). A mistura foi degaseificada com nitrogênio e aquecida a 85 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 15% v/v) para dar o composto 0602-107 (1.55 g, 51%) como um sólido rosa. LCMS: 262 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (s, 12H), 2,03 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H).

[487] Etapa 34c: Etil 2-(((2-(3-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-107)

[488] O composto do título, 0603-107 foi preparado (160 mg, 99%) como um sólido cinza a partir de 0504-54 (130 mg, 0.30 mmol), 0602-107 (84 mg, 0.7 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (74 mg, 0.88 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)(12 mg, 0.014 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL) e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0310-76 (Exemplo 30). LCMS: 548 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,77 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 10,08 (s, 1H).

[489] Etapa 34d: 2-(((2-(3-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 107)

[490] O composto do título 107 foi preparado (64 mg, 50%) como um sólido branco a partir de 0603-107 (130 mg, 0.23 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4.0 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 183-185 °C. LCMS: 535 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,77 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

[491] Exemplo 35: Preparação de 2-(((2-(3-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 108)

[492] Etapa 35a: Etil 6-(2-cloro-4-morfolinotieno [3, 2-d] pirimidin-6-ilamino) hexanoato (Composto 0602-108)

[493] O composto do título, 0602-108 foi preparado (600 mg, 80%) como óleo a partir de 3-bromo-N,N-dimetilanilina (600 mg, 3,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,5 mmoles), acetato de potássio(882 g, 9,0 mmoles), e PdCl2(dppf)2 (245 mg, 0.3 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 248 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (s, 12H), 2,97 (s, 6H), 7,19 (m, 2H), 7,26 (m 2H).

[494] Etapa 35b: Etil 2-(((2-(3-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-108)

[495] O composto do título 0603-108 foi preparado (245 mg, 91%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (224 mg,

0.5 mmol), 0602-108 (490 mg, 2.0 mmoles), $NaHCO_3$ (126 mg, 1.5 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)(18 mg, 0.025 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 534 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,28 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H).

[496] Etapa 35c: 2-(((2-(3-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 108)

[497] O composto do título 108 foi preparado (35 mg, 15 %) como um sólido amarelo a partir de 0603-108 (130 mg, 0.23 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 172-175 °C. LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,96 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 11,16 (br s, 1H).

[498] Exemplo 36: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 109)

[499] Etapa 36a: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (composto 0603-109)

[500] O composto do título, 0603-109 foi preparado (140 mg, 94%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (135 mg,

0.30 mmol), ácido 3-piridilborônico (41 mg, 0.60 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL) e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 492 $[M+1]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,53 (m, 2H), 8,66 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,51 (s, 1H).

[501] Etapa 36b: N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 109)

[502] O composto do título 109 foi preparado (30 mg, 44%) como um sólido amarelo a partir de 0603-109 (70 mg, 0,14 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp: 160-164 °C. LCMS: 479 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,52 (m, 2H), 8,67 (m, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,15 (s, H).

[503] Exemplo 37: Preparação de 2-(((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 110)

[504] Etapa 37a: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (Composto 0602-110)

[505] O composto do título, 0602-110 foi preparado (500 mg, 23%) como um óleo a partir de 2-amino-5-bromopiridina (1,73 g, 10 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,81 g, 15 mmoles), acetato de potássio(3 g, 30 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (408 mg, 5 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito

para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 221 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 12H), 6,30 (s, 2H), 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

[506] Etapa 37b: Etil 2-(((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-110)

[507] O composto do título, 0603-110 foi preparado (200 mg, 59%) como um sólido branco a partir de 0602-110 (300 mg, 0,67 mmol), 0504-54 (176 mg, 0,8 mmol), $NaHCO_3$ (172 mg, 2mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (23 mg, 0,0335 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 507 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,327 (d, J = 8,8 Hz,1H), 8,81 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

[508] Etapa 37c: 2-(((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 110)

[509] O composto do título 110 foi preparado (25 mg, 13 %) como um sólido amarelo a partir de 0603-110 (200 mg, 0.4 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 175-181 °C. LCMS: 494 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,29 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,327 (d, J = 8,8 Hz,1H), 8,81 (s, 2H), 8,99

(s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,195 (s, 1H).

[510] Exemplo 38: Preparação de 2-(((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 115)

[511] Etapa 38a: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Composto 0602-115)

[512] O composto do título, 0602-115 foi preparado (120 mg, 11%) como um óleo a partir de 2-amino-5-bromopirimidina (865 mg, 5.0 mmoles) e bis(pinacolato)diboro (2.54 g, 10 mmoles), acetato de potássio (1.47 g, 15 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (204 mg, 0.25 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 222 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 12H), 7,04 (s, 2H), 8,37 (s, 2H).

[513] Etapa 38b: Etil 2-(((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-115)

[514] O composto do título, 0603-115 foi preparado (110 mg, 51%) como um sólido branco a partir de 0602-115 (120 mg, 0.54 mmol), 0504-54 (200 mg, 0.45 mmol), $NaHCO_3$ (114 mg, 1.35 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (16 mg, 0.0225 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 4,36 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 9,31 (s, 2H).

[515] Etapa 38c: 2-(((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-

morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 115)

[516] O composto do título 115 foi preparado (25 mg, 23 %) como um sólido amarelo a partir de 0603-115 (110 mg, 0.2 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 175-181 °C. LCMS: 495 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,02 (br s, 1H), 9,10 (s, 2H), 11,13 (br s, 1H).

[517] Exemplo 39: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 116)

[518] Etapa 39a: 5-Bromo-N-metilpirimidin-2-amina (composto 0601-116) e 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (composto 0601-117)

[519] Uma mistura de 5-bromopirimidin-2-amina (3,48 g, 20 mmoles) e DMF (20 mL) foi resfriada para 0 °C. À mistura, NaH (60%, 1,44 g, 36 mmoles) foi adicionado. Após 15 minutos, iodometano (5 mL, 80 mmoles) foi adicionado e agitado a 0 °C por 0,5 h e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente por adicionais 4 horas. Água (30 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na2SO4, concentradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 10% v/v) para dar dois compostos: composto 0601-116 (0.76 g, 20%) como um sólido branco, LCMS: 190 $[M+2]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H); composto 0601-117 (1,96 g, 49%) como um sólido amarelo,

LCMS: 202 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12 (s, 6H), 8,43 (s, 2H).

[520] Etapa 39b: N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Composto 0602-116)

[521] O composto do título, 0602-116 foi preparado (350 mg, 50%) como sólido amarelo a partir de 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (0.56 g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.14 g, 4.5 mmoles), acetato de potássio(0.88 g, 9 mmoles), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (490 mg, 0.6 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 236 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 12H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,47 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,45 (m, 1H).

[522] Etapa 39c: Etil 2-(metil((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-116)

[523] O composto do título 0603-116 foi preparado (100 mg, 64%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (135 mg, 0.30 mmol), 0602-116 (106 mg, 0.45 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL) e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 522 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,09 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,98 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 9,26 (s, 2H).

[524] Etapa 39d: N-hidróxi-2-(metil((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 116)

[525] O composto do título 116 foi preparado (50 mg, 54%) como um sólido amarelo a partir de 0603-116 (96 mg, 0.13 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 183-187 °C. LCMS: 509 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 9,13 (m, 2H), 11,13 (s, 1H).

[526] Exemplo 40: Preparação de 2-(((2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 117)

[527] Etapa 40a: N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Composto 0602-117)

[528] O composto do título 0602-117 foi preparado (194 mg, 26%) como sólido amarelo a partir de 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (0.61 g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.14 g, 4.5 mmoles), acetato de potássio(0.88 g, 9 mmoles), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (490 mg, 0.6 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 168 $[M-81]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 12H), 3,14 (s, 6H), 8,47 (s, 2H).

[529] Etapa 40b: Etil 2-(((2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (0603-117)

[530] O composto do título, 0603-117 foi preparado (100 mg, 64%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (135 mg, 0.30 mmol), 0602-117 (112 mg, 0.45 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL),

etanol (1.6 mL) e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 536 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,37 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,83 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 9,30 (s, 2H).

[531] Etapa 40c: 2-(((2-(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 117)

[532] O composto do título 117 foi preparado (60 mg, 66%) como um sólido amarelo a partir de 0603-117 (93 mg, 0.17 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 200-206 °C. LCMS: 523 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,90 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,19 (s, 2H).

[533] Exemplo 41: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 119)

[534] Etapa 41a: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-119)

[535] O composto do título, 0603-119 foi preparado (160 mg, 46%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (314 mg, 0.7 mmol), ácido pirimidin-2-ilborônico (175 mg, 1.4 mmol), $NaHCO_3$ (176 mg, 2.1 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (24 mg, 0.03 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30).

LCMS: 493 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 0,5H), 7,59 (s, 0,5H), 8,53 (s, 0,5H), 8,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 9,34 (s, 0,5H), 9,67 (s, 1H).

[536] Etapa 41b: N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 119)

[537] O composto do título 119 foi preparado (60 mg, 40%) como um sólido branco a partir de 0603-119 (150 mg, 0.3 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 159-160 °C. LCMS: 480 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 4,13 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 11,16 (br s, 1H).

[538] Exemplo 42: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 120)

[539] Etapa 42a: 5-Bromo-2-metilpirimidina (Composto 0601-120)

[540] Sódio (356 mg, 15,5 mmoles) foi cuidadosamente adicionado a etanol (5,9 mL) para preparar solução de etóxido de sódio em etanol. O etóxido de sódio recém-preparado acima em solução de etanol (3,5 mL) foi adicionado a uma suspensão agitada de cloridrato de acetamidina (0,91 g, 9,69 mmoles). A mistura foi aquecida para 50 °C, em seguida, o banho de aquecimento foi removido e uma solução de ácido mucobrômico (1 g, 3.87 mmoles) em etanol foi adicionado gota a gota a uma

taxa que manteve a temperatura constante, seguido por etóxido de sódio adicional em solução de etanol (2 mL). Após resfriamento, a mistura foi filtrada e evaporada para um resíduo que foi vigorosamente agitado com ácido clorídrico (2 M x 2.4 mL). O precipitado marrom foi filtrado e lavado com água gelada, em seguida, liofilizado para dar ácido 5-bromo-2-metilpirimidina-4-carboxílico (350 mg, 42%) como um sólido marrom. LCMS: 218 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,62 (s, 3H), 9,03 (s, 1H).

[541] Uma mistura de composto ácido 5-bromo-2-metilpirimidina-4-carboxílico (350 mg, 1.6 mmol) em xileno (5 mL) foi refluxado por 2 h. Após resfriamento, a mistura foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica, que foi eluída com éter de petróleo, em seguida, etil acetato em éter de petróleo (5% v/v) para dar o composto 0601-120 (170 mg, 61%) como um sólido branco. LCMS: 173 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,59 (s, 3H), 8,87 (s, 2H).

[542] Etapa 42b: 2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Composto 0602-120)

[543] O composto do título 0602-120 foi preparado (100 mg, 52%) como um óleo amarelo a partir de 0601-120 (150 mg, 0,87 mmol), bis(pinacolato)diboro (331 mg, 1,3 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$ (21 mg, 0,026 mmol) e acetato de potássio seco (256 mg, 2,62 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 221 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (s, 12H), 2,64 (s, 3H), 8,81 (s, 2H).

[544] Etapa 42c: Etil 2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-120)

[545] O composto do título 0603-120 foi preparado (210 mg, 74%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0504-54 (250 mg, 0.56 mmol), 0602-120 (880 mg, 4 mmoles), carbonato de sódio hidrogênio (168 mg, 2 mmoles), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)(23 mg, 0.03 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 507 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,48 (s, 2H).

[546] Etapa 42d: N-hidróxi-2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 120)

[547] O composto do título 120 foi preparado (150 mg, 73%) como um sólido branco a partir de 0603-120 (210 mg, 0.41 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 184-186 °C. LCMS: 494 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,69 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,9,48 (s, 2H), 11,14 (s, 1H).

[548] Exemplo 43: Preparação de 2-(((2-(2-etilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 121)

[549] Etapa 43a: 5-Bromo-2-etilpirimidina (0601-121)

[550] Após dissolução de propionitrila (38 g, 0.69 mol) em etanol anidro (100 mL), Gás HCl foi borbulhado a 0 °C por

4 h. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e gás HCl e etanol em excesso foram removidos em vácuo. Éter (100 mL) foi adicionado e a substância sólida foi filtrada e lavada com éter (100 mL). O sólido foi seco e, em seguida, dissolvido em etanol (100 mL) e gás NH_3 foi borbulhado a 0 °C por uma hora, a solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para metade do volume original, o sólido foi retirado por filtração. A substância sólida assim obtida foi filtrada novamente e o filtrado foi concentrado para dar cloridrato de propionimidamida (34 g, 45%) como um sólido branco. GCMS: 71 $[M-1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,40 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 8,79 (s, 2H), 9,09 (s, 2H).

[551] Sódio (356 mg, 15.5 mmoles) foi cuidadosamente adicionado a etanol (5.9 mL) para preparar solução de etóxido de sódio em etanol. A solução de etanol recém-preparada acima (3.5 mL) foi adicionada a uma suspensão agitada de cloridrato de propionimidamida (1.05 g, 9.69 mmoles). A mistura foi aquecida para 55 °C, então o banho de aquecimento foi removido e uma solução de ácido mucobrômico (1 g, 3.87 mmoles) em etanol foi adicionada gota a gota a uma taxa que manteve a temperatura constante, seguido por uma adicional solução de etóxido de sódio (2 mL). Após resfriamento, a mistura foi filtrada e evaporada para um resíduo que foi vigorosamente agitado com ácido clorídrico (2 M x 2.4 mL). O precipitado marrom foi filtrado e lavado com água gelada, em seguida, liofilizado para dar ácido 5-Bromo-2-etilpirimidina-4-carboxílico (330 mg, 37%) como um sólido amarelo. LCMS: 231 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,88 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 9,05 (s, 1H).

[552] Uma mistura de ácido 5-Bromo-2-etilpirimidina-4-carboxílico (5.6 g, 24.3 mmoles) em xileno (50 mL) foi refluxada por 2h. Após resfriamento, a mistura foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica, que foi eluída com éter de petróleo, em seguida, etil acetato em éter de petróleo (5%) para dar o composto 0601-121 (1.7 g, 38%) como um líquido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,87 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 8,90 (s, 2H).

[553] Etapa 43b: 2-Etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Composto 0602-121)

[554] O composto do título, 0602-121 foi preparado (3,7 g bruto) como um óleo amarelo a partir de 0601-121 (1,7 g, 9,1 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,6 mmoles), $PdCl_2(dppf)_2$ (222 mg, 0,27 mmol) e acetato de potássio(2,7 g, 27 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 235 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 2,91 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 8,84 (s, 2H).

[555] Etapa 43c: Etil 2-(((2-(2-etilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-121)

[556] O composto do título, 0603-121 foi preparado (120 mg, 41%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (250 mg, 0.56 mmol), 0602-121 (3.7 g, bruto), carbonato de sódio hidrogênio (168 mg, 2 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)(23 mg, 0.03 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,29-1,36 (m,

6H), 3,00 (q, J = 8 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,51(s, 2H).

[557] Etapa 43d: N-Hidróxi-2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 121)

[558] O composto do título 121 foi preparado (66 mg, 56%) como um sólido branco a partir de 0603-121 (120 mg, 0.23 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 153-156 °C. LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,97 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,95 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 11,13 (s, 1H).

[559] Exemplo 44: Preparação de 2-(((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 125)

[560] Etapa 44a: 5-Bromo-4-metilpirimidin-2-amina (Composto 0601-125)

[561] Uma mistura de 2-amino-4-metilpirimidina (4.0 g, 36.7 mmoles), NBS (7.18 g, 40.3 mmoles) em clorofórmio (100 mL) foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, em seguida, o solvente foi removido em vácuo. Água (100 mL) foi adicionada e agitada por 30 min à temperatura ambiente, filtrada. O sólido foi lavado com água e seco para obter o composto 0601-125 (6.3 g, 91%) como um sólido branco. LCMS: 188 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,32 (s, 3H), 6,79 (s, 2H), 8,21 (s, 1H).

[562] Etapa 44b: 4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Composto 0602-125)

[563] O composto do título, 0602-125 foi preparado (430 mg, 69%) como um sólido cinza a partir de 0601-125 (500 mg, 2.66 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.01 g, 4.0 mmoles), $PdCl_2(dppf)_2$ (217.2 mg, 0.27 mmol), acetato de potássio(783 mg, 7.98 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 236 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 12H), 2,37 (s, 3H), 6,89 (s, 2H), 8,30 (s, 1H).

[564] Etapa 44c: Etil 2-(((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-125)

[565] O composto do título, 0603-125 foi preparado (160 mg, 55%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (376 mg, 0.84 mmol), 0602-125 (130 mg, 0.56 mmoles), CsF (256 mg, 1.68 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)(59 mg, 0.084 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 522 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,93 (s, 2H).

[566] Etapa 44d: 2-(((2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 125)

[567] O composto do título 125 foi preparado (92 mg, 62 %) como um sólido branco a partir de 0603-125 (150 mg, 0.29 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20

mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 195–198 °C, LCMS: 509 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 2,62 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

[568] Exemplo 45: Preparação de N–hidróxi–2–(((2–(3–metoxifenil)–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)(metil)amino)pirimidina–5–carboxamida (Composto 130)

[569] Etapa 45a: 2–(3–Metoxifenil)–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (Composto 0602–130)

[570] O composto do título, 0602–130 foi preparado (800 mg, 68%) como um óleo a partir de 1–bromo–metoxibenzeno (930 mg, 5.0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2.54 g, 10 mmoles), acetato de potássio(1.47 g, 15 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (204 mg, 0.25 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602–107 (Exemplo 34). LCMS: 235 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,34 (s, 12H), 3,83 (s, 3H), 7,0 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

[571] Etapa 45b: Etil 2–(((2–(3–metoxifenil)–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)(metil)amino)pirimidina–5–carboxilato (Composto 0603–130)

[572] O composto do título, 0603–130 foi preparado (120 mg, 51%) como um sólido branco a partir de 0602–130 (126 mg, 0.54 mmol), 0504–54 (200 mg, 0.45 mmol), $NaHCO_3$ (114 mg, 1.35 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (16 mg, 0.0225 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603–107 (Exemplo 30). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m,

4H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 4,29(q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz 1H), 7,39 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8 Hz,1H), 8,82 (s, 1H).

[573] Etapa 45c: N-hidróxi-2-(((2-(3-metóxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 130)

[574] O composto do título 130 foi preparado (15 mg, 15 %) como um sólido amarelo a partir de 0603-130 (110 mg, 0.2 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 179-181 °C. LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,02 (br s, 1H), 11,14 (br s, 1H).

[575] Exemplo 46: Preparação de N-hidróxi-2-(((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 132)

[576] Etapa 46a: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Composto 0602-132)

[577] O composto do título, 0602-132 foi preparado (600 mg, 68%) como um óleo a partir de 3-bromofenol (700 mg, 4.0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.5 g, 6 mmol), acetato de potássio(1.2 g, 12 mmoles), e PdCl2(dppf)2 (163 mg, 0.2 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 221 $[M+1]^+$, 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 12H), 5,37 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

[578] Etapa 46b: Etil 2-(((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-132)

[579] O composto do título, 0603-132 foi preparado (160 mg, 47%) como um sólido branco a partir de 0602-132 (300 mg, 0.67 mmol), 0504-54 (176 mg, 0.8 mmol), $NaHCO_3$ (172 mg, 2mmoles), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (23 mg, 0.0335 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 507 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,29 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,84 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

[580] Etapa 46c: N-hidróxi-2-(((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 132)

[581] O composto do título 132 foi preparado (53 mg, 34 %) como um sólido amarelo a partir de 0603-132 (160 mg, 0.32 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 175-181 °C. LCMS: 494 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,51 (br s, 1H).

[582] Exemplo 47: Preparação de 2-(((2-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 134)

[583] Etapa 47a: Etil-2-(((2-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (composto 0603-134)

[584] À solução de 0603-107 (170 mg, 0.31 mmol) em TF (10 mL) foi adicionada solução de HCl aquosa (6M, 10 mL) a 50 °C e a mistura foi agitada por 2 horas nesta temperatura. A mistura de reação foi neutralizada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída com etil acetato. A camada orgânica separada foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título 0603-134 (130 mg, 83%) como um sólido branco. LCMS: 506 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,40(s, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,93 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,89 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 5,24(s, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

[585] Etapa 47b: 2-(((2-(3-Aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 134)

[586] O composto do título 134 foi preparado (35 mg, 28%) como um sólido branco a partir de 0603-134 (130 mg, 0.25 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 179-182 °C. LCMS: 493 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,15

(s, 1H).

[587] Exemplo 48: Preparação de 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 135)

[588] Etapa 48a: N-(4-bromobenzil)acetamida (Composto 0601-135)

[589] À solução de cloridrato de 4-bromobenzilamina (1.2 g, 5.4 mmoles) e Et_3N (5.5 g, 54 mmoles) em diclorometano (10 mL) foi adicionado CH_3COCl (555 mg, 7.02 mmoles) a 0 °C e agitada por 2 h a 30 °C. Em seguida, a mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (30 mL), lavada com água, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para obter 0601-135 (1.3 g, 100%) como um sólido amarelo. LCMS: 228 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00 (s, 3H), 4,33 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

[590] Etapa 48b: N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)acetamida (Composto 0602-135)

[591] O composto do título, 0602-135 foi preparado (825 mg, 60%) como um sólido amarelo a partir de 0601-135 (1.2 g, 5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.9 g, 7.5 mmoles), acetato de potássio(1.47 g, 15 mmoles), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (410 mg, 0.5 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 276 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (s, 12H), 1.87 (s, 3H), 4.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[592] Etapa 48c: Metil 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)

(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-135)

[593] Uma mistura de composto 0602-135 (200 mg, 0.73 mmol), 0504-54 (261 mg, 0.58 mmol), $NaHCO_3$ (184 mg, 2.2 mmoles) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (52 mg, 0.073 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (0.5 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 130 °C por 2 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (metanol em diclorometano, 2-5% v/v) para dar etil 2-(((2-(4-(acetamidometil)fenil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (300 mg, 92%) como um sólido branco. LCMS: 562 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 4.36 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.94 (s, 2H).

[594] O etil éster acima (250 mg, 0.45 mmol) foi dissolvido em TF (8 mL), em seguida, solução de HCl aquosa (6M, 12 mL) foi adicionada e agitada por 12 h a 85 °C. Em seguida, a mistura foi ajustada para 4 com NaOH a 0°C, filtrada e lavada com CH_2Cl_2 para obter ácido 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxílico (200 mg, 91%) como um sólido branco. O sólido foi diretamente usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS: 492 $[M+1]^+$.

[595] O ácido acima (230 mg, 0.47 mmol) foi dissolvido em MeOH (10mL). $SOCl_2$ (5 mL) foi adicionado à solução acima a 0 °C e agitado por 1.5 h em refluxo. Em seguida, a mistura foi

concentrada, adicionada água, ajustada para f8 com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, extraída com CH_2Cl_2 e evaporada em vácuo para obter o composto 0603-135 (210 mg, 88%) como um sólido amarelo. LC-MS: 506 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.28 (s, 3H), 3.83 (m, 9H), 3.97 (m, 4H), 5.20 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 8.34 (m, 2H), 8.86 (m, 2H).

[596] Etapa 48d:

[597] 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 135)

[598] O composto do título 135 foi preparado (60 mg, 30 %) como um sólido amarelo claro a partir de 0603-135 (200 mg, 0.40 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 184-186 °C. LCMS: 507 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.23 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.93 (m, 6H), 5.20 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.75 (s, 2H).

[599] Exemplo 49: Preparação de 2-(((2-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 137)

[600] Etapa 49a: N-(3-bromobenzil)acetamida (Composto 0601-137)

[601] À solução de cloridrato de 3-bromobenzilamina (1.2 g, 5.4 mmoles) e Et_3N (5.5 g, 54 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado CH_3COCl (555mg, 7.02 mmoles) a 0 °C e agitada por 2 h a 30 °C. Em seguida, a mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2, lavada com água, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada para obter 0601-137 (1.2 g, 98%) como

um sólido amarelo. LCMS: 228 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.88 (s, 3H), 4.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 8.39 (s, 1H).

[602] Etapa 49b: N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)acetamida (Composto 0602-137)

[603] O composto do título, 0602-137 foi preparado (1.0 g, 72%) como um sólido amarelo a partir de 0601-137 (1.2 g, 5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.9 g, 7.5 mmoles), acetato de potássio(1.47 g, 15 mmoles), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (410 mg, 0.5 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 276 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (s, 12H), 1.85 (s, 3H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[604] Etapa 49c: Metil 2-(((2-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-137)

[605] Uma mistura de 0602-137 (400 mg, 1.46 mmol), 0504-54 (522 mg, 1.16 mmol), $NaHCO_3$ (368 mg, 4.4 mmoles), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (104 mg, 0.146 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (0.5 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 130 °C por 2 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (metanol em diclorometano, 2-5% v/v) para dar etil 2-(((2-(3-(acetamidometil)fenil)- 4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (580 mg, 89%)

como um sólido branco. LCMS: 562 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 4.27 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.87 (s, 2H).

[606] O etil éster acima (300 mg, 0.53 mmol) foi dissolvido em TF (8 mL), então solução de HCl aquosa (6M, 12 mL) foi adicionada e agitada por 12 h a 85 °C. Em seguida, a mistura acima foi ajustada para 4 com NaOH a 0°C, filtrada e lavada com CH_2Cl_2 para obter ácido 2-(((2-(3-(Aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxílico (245 mg, 93%) como um sólido branco. LC-MS: 492 $[M+1]^+$.

[607] O ácido (300 mg, 0.61 mmol) foi dissolvido em MeOH (10mL). $SOCl_2$ (5 mL) foi adicionado à solução acima a 0 °C e agitada por 1.5 h em refluxo. Em seguida, a mistura foi concentrada, adicionada água, ajustada para 8 com $NaHCO_3$, extraída com CH_2Cl_2 e evaporada em vácuo para obter o composto 0603-137 (260 mg, 84%) como um sólido amarelo. LC-MS: 506 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.27 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 8.31 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.88 (m, 2H).

[608] Etapa 49d: 2-(((2-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 137)

[609] O composto do título 137 foi preparado (46 mg, 18%) como um sólido amarelo claro a partir de 0603-137 (250 mg, 0.5 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 173-176 °C. LCMS: 507 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.23 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.94 (m,

4H), 3.99 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 2H).

[610] Exemplo 50: preparação de N-hidróxi-2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 138)

[611] Etapa 50a: (3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (Composto 0602-138)

[612] O composto do título, 0602-138 foi preparado (300 mg, 43%) como um óleo amarelo a partir de álcool m-bromobenzílico (0.56 g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.14 g, 4.5 mmoles), acetato de potássio(1.32 g, 9 mmoles), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (490 mg, 0.6 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 252 $[M+18]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (s, 12H), 1.66 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

[613] Etapa 50b: Etil 2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (0603-138)

[614] O composto do título, 0603-138 foi preparado (140 mg, 90%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (135 mg, 0.30 mmol), 0602-138 (105 mg, 0.45 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90 mmol), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL), e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.88 (s, 2H).

[615] Etapa 50c: N-hidróxi-2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 138)

[616] O composto do título 138 foi preparado (30 mg, 44%) como um sólido amarelo claro a partir de 0603-138 (70 mg, 0.13 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp 160-164 °C. LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24 (s, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.27 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.07 (s, 1H).

[617] Exemplo 51: Preparação de N-hidróxi-2-(((2-(3-(metóximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 139)

[618] Etapa 51a: 1-Bromo-3-(metoximetil)benzeno (Composto 0601-139)

[619] A uma solução de álcool m-bromobenzílico (1.0 g, 5.3 mmoles) em TF (10 mL) foi adicionado NaH (0.26 g, 10.6 mmoles) a 0 °C, agitada por 10 minutos, seguido pela adição de iodometano (1.1 g, 7.9 mmoles). A mistura de reação resultante foi agitada por 1 hora. À mistura, etil acetato (30 mL) foi adicionado, lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título 0601-139 (1.0 g, 93%) como um óleo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.30 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[620] Etapa 51b: 2-(3-(metóximetil)fenil)-4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Composto 0602-139)

[621] O composto do título, 0602-139 foi preparado (1.2 g, 97%) como um óleo a partir de 0601-139 (1.1 g, 5.4 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2.1 g, 8.1 mmoles), acetato de potássio(1.6 g, 16.3 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (45 mg, 0.05 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (s, 12H), 3.28 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).

[622] Etapa 51c: Etil-2-(((2-(3-(metóximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-139)

[623] O composto do título, 0603-139 foi preparado (180 mg, 71%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (210 mg, 0.46 mmol), 0602-139 (174 mg, 0.7 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (118 mg, 1.4 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (16 mg, 0.02 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (2 mL), e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 535 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.45 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.87 (m, 2H).

[624] Etapa 51d: N-hidróxi-2-(((2-(3-(metóximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 139)

[625] O composto do título 139 foi preparado (56 mg, 47%)

como um sólido laranja a partir de 0603-139 (120 mg, 0.22 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 178-181 °C. LCMS: 522 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24 (s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

[626] Exemplo 52: Preparação de N-hidróxi-2-(((2-(4-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 140)

[627] Etapa 52a: (4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (composto 0602-140)

[628] O composto do título, 0602-140 foi preparado (670 mg, 94%) como um óleo a partir de (4-bromofenil)metanol (0.56 g, 3 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.14 g, 4.5 mmol), acetato de potássio(1.32 g, 9 mmol), e $PdCl_2(dppf)_2$ (490 mg, 0.6 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 217 $[M-OH]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (s, 12H), 4.51(d, , J=5.6 Hz 2H), 5.23 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 2H).

[629] Etapa 52b: Etil 2-(((2-(4-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (composto 0603-140)

[630] O composto do título, 0603-140 foi preparado (120 mg, 77%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (135 mg, 0.30 mmol), 0602-140 (105 mg, 0.45 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90

mmol), e $(PF_3)PdCl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL), e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.74 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 3.90 (t, *J*=7.2 Hz, 4H), 4.26 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.56 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.26 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.85 (s, 2H).

[631] Etapa 52c: N-Hidróxi-2-(((2-(4-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (composto 140)

[632] O composto do título 140 foi preparado (61 mg, 63%) como um sólido amarelo a partir de 0603-140 (100 mg, 0.19 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 218-223 °C. LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 3.23 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 4.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.74 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

[633] Exemplo 53: Preparação de N-hidróxi-2-(((2-(2-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 141)

[634] Etapa 53a: 2-Bromobenzil acetato (Composto 0601-141)

[635] A uma solução de álcool o-bromobenzílico (2.0 g, 10.7 mmoles) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionado cloreto de acetil (1.1 g, 13.9 mmoles) e TEA (2.16 g, 21.4 mmoles) a 0 °C, então agitada por 2 horas. A mistura de reação foi lavada

com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título 0601-141 (2.4 g, 97%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[636] Etapa 53b: 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil acetato (Composto 0602-141)

[637] O composto do título, 0602-141 foi preparado (2.3 g, 80%) como um óleo a partir de 0601-141 (2.4 g, 10.5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4.1 g, 16.3 mmoles), acetato de potássio(3.2 g, 32.7 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (89 mg, 0.11 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 277 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (s, 12H), 2.03 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

[638] Etapa 53c: Etil 2-(((2-(2-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-141)

[639] O composto do título, 0603-141 foi preparado (80 mg, 17%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (420 mg, 0.92 mmol), 0602-141 (386 mg, 1.4 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (236 mg, 2.8 mmoles), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (32 mg, 0.04 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (4 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.28

(q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

[640] Etapa 53d: N-hidróxi-2-(((2-(2-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 141)

[641] O composto do título 141 foi preparado (58 mg, 37%) como um sólido amarelo a partir de 0603-141 (160 mg, 0.3 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 173-176 °C. LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.23 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.05(s, 1H), 11.12 (s, 1H).

[642] Exemplo 54: Preparação de 2-(((2-(3-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 142)

[643] Etapa 54a: 3-Bromobenzamida (Composto 0601-142)

[644] A uma solução de m-bromobenzonitrila (2 g, 10 moles) em DMSO (6 mL) foi adicionado 30% H_2O_2 (5 g, 13 mmoles) e K_2CO_3 a 0°C, e agitado à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi vertida em água e filtrada, o sólido foi lavado com água, seco para alcançar o composto 0601-142 (1.8 g, 82%) como um sólido branco. LCMS: 200 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.70(dd, $J_{1,2}$ = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J

= 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H).

[645] Etapa 54b: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Composto 0602-142)

[646] O composto do título, 0602-142 foi preparado (450 mg, 73%) como um sólido a partir de 0601-142 (500 mg, 2.5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (952 mg, 3.75 mmoles), acetato de potássio(735 mg, 7.5 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (61 mg, 0.075 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 248 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (s, 12H), 7.34 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

[647] Etapa 54c: Etil 2-(((2-(3-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-142)

[648] O composto do título, 0603-142 foi preparado (180 mg, 50%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (305 mg, 0.68 mmol), 0602-142 (200 mg, 0.81 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (21 mg, 0.03 mmol), e $NaHCO_3$ (171 mg, 2.04 mmoles) em tolueno (5 mL), etanol (3 ml), e água (1.3 ml) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 534 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.87 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.03 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.77 (br, 1H), 6.37 (br, 1H), 7.39(s, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.93 (s, 2H).

[649] Etapa 54d: 2-(((2-(3-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-

hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 142).

[650] O composto do título 142 foi preparado (65 mg, 44%) como um sólido amarelo a partir de 0603-142 (150 mg, 0.28 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.25 (s, 3H), 2.77-3.79 (m, 4H), 3.95-3.97 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.03 (br, 1H), 10.93 (br, 1H).

[651] EXEMPLO 55: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 144)

[652] Etapa 55a: 3-Bromo-N-metilbenzamida (Composto 0601-144)

[653] Uma suspensão de $MeNH_2$.HCl (1.85 g, 27 mmoles) e Et_3N (4.6 g, 45 mmoles) em CH_2Cl_2 anidro (50 mL) foi resfriado para 0 °C e tratado com cloreto de m-bromobenzoil (2 g, 9 mmoles). A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 4h. À mistura de reação, foi adicionado etil acetato, lavada com água, salmoura, e seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar o composto 0601-144 (1.9 g, 97%) como um sólido branco. LCMS: 214 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

[654] Etapa 55b: N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Composto 0602-144)

[655] O composto do título, 0602-144 foi preparado (480

mg, 82%) como um sólido branco a partir de 0601-144 (500 mg, 2.3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (890 mg, 3.5 mmoles), acetato de potássio(687 mg, 7 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (57.2 mg, 0.07 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 262 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (s, 12H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,51 (m, 1H).

[656] Etapa 55c: Etil 2-(metil((2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-144)

[657] O composto do título, 0603-144 foi preparado (250 mg, 68%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), composto 0602-144 (349 mg, 1.34 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.0 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.03 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 548 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 6,8Hz, 3H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,28 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,88 (s,1H).

[658] Etapa 55d: N-hidróxi-2-(metil((2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 144)

[659] O composto do título 144 foi preparado (116 mg, 48%) como um sólido amarelo a partir de 0603-144 (250 mg, 0.45 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o

composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 215–217 °C. LCMS: 535 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 2,81 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,82 (s,1H).

[660] Exemplo 56: Preparação de 2–(((2–(4–aminofenil)–4–morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)(metil)amino)–N–hidroxipirimidina–5–carboxamida (Composto 150)

[661] Etapa 56a: N–(4–bromofenil)acetamida (Composto 0601–150)

[662] À solução de 4–bromoanilina (6.3 g, 63.7mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL) foi adicionado cloreto de acetil (3.75 g, 47.7 mmoles) e TEA (7.4 g, 73.4 mmoles) a 0 °C, agitada por 2 horas. A mistura de reação foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título 0601–150 (3.6 g, 46%) como um sólido marrom. LCMS: 214 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6). δ 2,05 (s, 3H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H).

[663] Etapa 56b: N–(4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)acetamida (Composto 0602–150)

[664] O composto do título, 0602–150 foi preparado (2.3 g, 94%) como um sólido branco a partir de 0601–150 (2.0 g, 9.3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4.4 g, 17.5 mmoles), acetato de potássio(3.5 g, 14 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (76 mg, 0.088 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602–107 (Exemplo 34). LCMS: 262 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,04 (s, 3H), 7,58 (s, 4H), 10,03 (s, 1H).

[665] Etapa 56c: Etil 2–(((2–(4–aminofenil)–4–

morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-150)

[666] Uma mistura de composto 0504-54 (210 mg, 0.46 mmol), 0602-150 (159 mg, 0.60 mmol), carbonato de sódio hidrogênio (118 mg, 1.4 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(Ⅱ) (17 mg, 0.02 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (1 mL) foi enxaguada com nitrogênio e aquecida sob irradiação de microondas a 120 °C por 2 h. A mistura de reação foi dividida entre etil acetato e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi lavado com diclorometano para obter etil 2-(((2-(4-acetamidofenil)-4-morfolinotieno- [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (136 mg, 53%) como um sólido branco. LCMS: 548 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,06 (s, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,45 (s, 1H),7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).

[667] À solução de etil éster acima (280 mg, 0.51 mmol) em TF (10 mL) foi adicionada solução de HCl aquosa (6M, 15 mL) a 40 °C, agitada por 2 horas, a mistura de reação foi neutralizada com $NaHCO_3$ e extraída com CH_2Cl_2, a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada, purificada por cromatografia de coluna (metanol em diclorometano, 2% v/v), para dar o composto do título 0603-150 (180 mg, 48%) como um sólido branco. LCMS: 506 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,73(m, 4H), 3,86 (m, 4H),

4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86(s, 1H).

[668] Etapa 56d: 2-(((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 150)

[669] O composto do título 150 foi preparado (43 mg, 26%) como um sólido amarelo a partir de 0603-150 (170 mg, 0.3 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 183-186 °C. LCMS: 493 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H).

[670] Exemplo 57: Preparação de 2-(((2-(4-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 157)

[671] Etapa 57a: 2-(((2-(4-Acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 157)

[672] O composto do título 157 foi preparado (104 mg, 61%) como um sólido cinza a partir de etil 2-(((2-(4-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (170 mg, 0.3 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 228-230 °C. LCMS: 535 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,68 (d, J =

8,8 Hz, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

[673] Exemplo 58: Preparação de 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 164)

[674] Etapa 58a: 2-Cloro-*N*-feniltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Composto 0701-164)

[675] A uma suspensão de composto 0110 (4.00 g, 19.608 mmoles) em CH_3CN (100 mL) foi adicionado Et_3N (4.00 g, 39.216 mmoles) e anilina (2.00 g, 21.581 mmoles) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 50°C durante a noite, evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 20%-30% v/v) para obter o composto 0701-164 (2.00 g, 39%) como um sólido amarelo pálido. LCMS: 262 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H).

[676] Etapa 58b: *Terc*-butil 2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(fenil)carbamato (Composto 0702-164)

[677] A uma solução de composto 0701-164 (5.60 g, 21.456 mmoles) e $(Boc)_2O$ (5.60 g, 25.747 mmoles) em TF (100 mL) foi adicionado DMAP (130 mg, 1.073 mmol) à temperatura ambiente e agitada por 3 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (etil acetato em éter de petróleo, 15%-30% v/v) para obter o composto 0702-164 (6.20 g, 80%) como um sólido branco. LCMS: 362 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

[678] Etapa 58c: *Terc*-butil 2-cloro-6-formiltieno[3,2-

d]pirimidin-4-il(fenil)carbamato (Composto 0703-164)

[679] Composto 0702-164 (2.90 g, 8.033 mmoles) foi suspenso em TF (80 mL) e resfriado para -50 °C. À mistura, uma solução de LDA (2M, 12 mL, 24.099 mmoles) foi adicionada gota a gota enquanto a temperatura foi mantida abaixo de -30°C e agitada por 1 h seguida pela adição de DMF (2 mL) a -50°C. A mistura foi agitada por mais 30 min. NH_4Cl aquoso saturado (20 mL) foi adicionado gota a gota a -50 ~ -60°C. Etil acetato (300 mL) foi adicionado à mistura, lavado com NH_4Cl aquoso saturado (2 x 100 mL), água (2 x 100 mL), salmoura (200 mL), seco sobre Na_2SO_4 anidro, concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (etil em éter de petróleo, 20%-50% v/v) para obter composto 0703-164 (900 mg, 29%) como um sólido amarelado. LCMS: 390 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.46 (s, 9H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

[680] Etapa 58d: *Terc*-butil 2-cloro-6-(hidroximetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(fenil)carbamato (Composto 0704-164)

[681] A uma solução de 0703-164 (900 mg, 2.314 mmoles) em MeOH/TF (10/5 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (176 mg, 4.627 mmoles) lentamente à temperatura ambiente e agitada por 30 min. Após remoção de solvente, o resíduo foi lavado com água e filtrado para obter 0704-164 (800 g, 88%) como um sólido branco. LCMS: 392 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,02 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

[682] Etapa 58e: (4-(*Terc*-butoxicarbonil(fenil)amino)-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil metanossulfonato

(Composto 0705-164)

[683] A uma solução de 0704-164 (500 mg, 1.279 mmol) e Et_3N (2 mL) em TF (20 mL) foi adicionado MsCl (175 mg, 1.534 mmol) em temperatra de banho de gelo. A mistura com sólido branco sólido foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. Após remoção de solvente, o resíduo foi lavado com água e filtrado para obter 0705-164 (600 mg, 83%) como um sólido branco. LCMS: 470 $[M+1]^+$.

[684] Etapa 58f: 2-Cloro-6-((metilamino)metil)-*N*-feniltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Composto 0706-164)

[685] Composto 0705-164 (600 mg, 1.279 mmol) foi dissolvido em uma solução de 32% $MeNH_2$ em MeOH (5 mL). Esta solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água, filtrado para obter 0706-164 (300 mg, 77%) como um sólido branco. LCMS: 305 $[M+1]^+$.

[686] Etapa 58g: Etil 2-(((2-cloro-4-(fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0707-164)

[687] A uma solução de composto 0706-164 (260mg, 0.855 mmol) e composto 0305 (159 mg, 0.855 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi adicionado Et_3N (0.5 mL) à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após concentrado, o resíduo foi lavado com água, filtrado para obter o composto 0707-164 (200 mg, 52%) como um sólido branco. LCMS: 455 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,31 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,98 (s, 1H).

[688] Etapa 58h: Etil 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0708-164)

[689] O composto do título, 0708-164 foi preparado (210 mg, 89%) como um sólido branco a partir de 0706-164 (200 mg, 0.440 mmol), composto 0107-3 (118 mg, 0.484 mmol), $NaHCO_3$ (110 mg, 1.320 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (15 mg, 0.022 mmol) em tolueno (5.6 mL), etanol (3.5 mL), e água (1.4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 537 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 9,66 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

[690] Etapa 58i: 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 164)

[691] O composto do título 164 foi preparado (100 mg, 49%) como um sólido branco pálido a partir de 0708-164 (210 mg, 0.392 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 232-235 °C; LCMS: 524 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,27 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 11,15 (s, 1H),

13,14 (s, 1H).

[692] Exemplo 59: Preparação de 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 168)

[693] Etapa 59a: 2-Cloro-*N*-(piridin-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Composto 0701-168)

[694] A uma suspensão de composto 0110 (5.00 g, 24.510 mmoles) em TF (200 mL) foram adicionados *t*-BuOK (4.19 g, 36.765 mmoles) e piridin-2-amina (2.30 g, 24.510 mmoles) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 50 °C durante a noite, em seguida, a mistura foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com etil acetato em petroéter (20% to 40%, v/v) para obter o composto 0701-168 (3.00 g, 47%) como um sólido amarelo pálido. LCMS: 263 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (m, 1H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

[695] Etapa 59b: *Terc*-butil 2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(piridin-2-il)carbamato (Composto 0702-168)

[696] O composto do título 0702-168 foi preparado (2.80 g, 100%) como um sólido branco a partir de 0701-168 (2.40 g, 9.160 mmoles), $(Boc)_2O$ (3.00 g, 13.740 mmoles), e DMAP (56 mg, 0.458 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0702-164 (Exemplo 58). LCMS: 363 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 7,36 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

[697] Etapa 59c: *Terc*-butil 2-cloro-6-formiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il(piridin-2-il)carbamato (Composto 0703-168)

[698] O composto do título 0703-168 foi preparado (1.90 g, 48%) como um sólido amarelo claro a partir de 0702-168 (3.69 g, 10.199 mmol), Uma solução de LDA (2M, 15.3 mL, 30.597 mmolES), e DMF (4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0703-164 (Exemplo 58). LCMS: 391 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,46 (s, 9H), 7,41 (m, 1H), 77,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).

[699] Etapa 59d: *Terc*-butil 2-cloro-6-(hidroximetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(piridin-2-il)carbamato (Composto 0704-168)

[700] O composto do título 0704-168 foi preparado (1.9 g, 100%) como um sólido branco a partir de 0703-168 (1.9 g, 4.870 mmoles) e $NaBH_4$ (277 mg, 7.31 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0704-164 (Exemplo 58). LCMS: 393 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 4,84 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H).

[701] Etapa 59e: (4-(*Terc*-butoxicarbonil(piridin-2-il)amino)-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil metanossulfonato (Composto 0705-168)

[702] O composto do título 0705-168 foi preparado (2.10 g, 92%) como um sólido branco a partir de 0704-168 (1.90 g, 4.847 mmoles), Et_3N (2 mL), e MsCl (1.10 g, 9.694 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0705-164 (Exemplo 58). LCMS: 471 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H).

[703] Etapa 59f: 2-Cloro-6-((metilamino)metil)-*N*-(piridin-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Composto 0706-168)

[704] O composto do título 0706-168 foi preparado (1.80 g, 100%) como um sólido branco a partir de 0705-168 (2.00 g, 4.255 mmoles) e 32% $MeNH_2$ em MeOH (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0706-164 (Exemplo 58). LCMS: 306 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,32 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 9,71 (s, 1H).

[705] Etapa 59g: Etil 2-(((2-cloro-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0707-168)

[706] O composto do título 0707-168 foi preparado (410 mg, 69%) como um sólido branco a partir de 0706-168 (400 mg, 1.311 mmol) e Composto 0305 (244 mg, 1.311 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0707-164 (Exemplo 58). LCMS: 456 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,88 (s, 2H), 10,84 (s, 1H).

[707] Etapa 59h: Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0708-168)

[708] O composto do título 0708-168 foi preparado (200 mg, 85%) como um sólido branco a partir de 0707-168 (200 mg, 0.440 mmol), composto 0107-3 (118 mg, 0.484 mmol), $NaHCO_3$ (110 mg, 1.320 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)-

paládio(II) (15 mg, 0.022 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 538 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,7,57 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,89 (s, 2H), 10,39 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

[709] Etapa 59i: 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 168)

[710] O composto do título 168 foi preparado (80 mg, 82%) como um sólido branco pálido a partir de 0708-168 (100 mg, 0.186 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 200-203 °C; LCMS: 525 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,34 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).

[711] EXEMPLO 60: Preparação de 5-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-hidroxipentanamida (Composto 30)

[712] Etapa 60a: *Terc*-butil 4-(2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (Composto 0801-30)

[713] Uma mistura de composto 0110 (20 g, 98 mmoles), terc-butil 1-piperazinacarboxilato (21.9 g, 118 mmoles), e trietilamina (14.8 g, 147 mmoles) em metanol (400 mL) foi

agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi filtrada para dar um sólido como primeiro lote de produto bruto. O líquido-mãe foi concentrado e diluído com água (500 mL) e o sólido foi coletado como segundo lote de produto bruto. Os produtos combinados foram secos para dar o composto 0801-30 (22 g, 63%) como um sólido amarelo. LCMS: 355 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 9H), 3,53 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 7,41(d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

[714] Etapa 60b: *Terc*-butil 4-(2-cloro-6-formiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (Composto 0802-30)

[715] Composto 0801-30 (10 g, 28.2 mmoles) foi suspenso em TF (200 mL) e resfriado para -70 °C seguido pela adição de uma solução de LDA (2M, 71 mL) gota a gota e mantida a temperatura de reação abaixo de -65 °C. A mistura foi então agitada por 1 h. DMF (15 mL) foi adicionado gota a gota à mistura enquanto a temperatura de reação foi mantida abaixo de -65 °C. A mistura resultante foi agitada por 30 min. e resfriada rapidamente com NH_4Cl aquoso saturado (50 mL) a -50~ -60 °C. A mistura foi diluída com etil acetato (500 mL), lavada com NH_4HCO_3 aquoso saturado (2 x 300 mL), água (2 x 500 mL), salmoura (200 mL), seca sobre Na_2SO_4, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (metanol em diclorometano, 2% v/v) para dar o composto 0802-30 (4.9 g, 45%) como um sólido amarelo claro. LCMS: 383 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 9H), 3,55 (m, 4H), 3,99 (m, 4H), 8,29 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

[716] Etapa 60c: *Terc*-butil 4-(2-cloro-6-(hidroximetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (Composto 0803-30)

[717] A uma suspensão de composto 0802-30 (3.73 g, 9.764

mmoles) em MeOH (20 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (1.11 g, 29.293 mmoles) vagarosamente a 0°C em 10 minutos. A solução clara formada foi agitada por 10 min., evaporada. O resíduo foi lavado com água e filtrado para obter composto 0803-30 (3.10 g, 83%) como um sólido branco. LCMS: 385 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 9H), 3,52 (br s, 4H), 3,92 (br s, 4H), 4,81 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,96 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H).

[718] Etapa 60d: *Terc*-butil 4-(6-(bromometil)-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (Composto 0804-30)

[719] A uma suspensão de composto 0803-30 (3.10 g, 8.073 mmoles) e PF_3 (2.54 g, 9.687 mmoles) em diclorometano (30 mL) foi adicionado NBS (1.72 g, 9.687 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (diclorometano em éter de petróleo, 10% to 50% v/v) para obter composto 0804-30 (2.60 g, 72%) como um sólido branco. LCMS: 447 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 9H), 3,52 (br s, 4H), 3,90 (br s, 4H), 5,10 (s, 2H), 7,49 (s, 1H).

[720] Etapa 60e: *Terc*-butil 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (Composto 0805-30)

[721] Uma mistura de composto 0804-30 (3.5 g, produto bruto), composto 0103 (1.14 g, 4.1 mmoles), e K_2CO_3 (1.58 g, 11.4 mmoles) em acetonitrila (35 mL) e DMF (17 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (200 mL) e extraída com diclorometano (200 mL). A camada orgânica foi lavada com água

(5 x 200 mL), salmoura, seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar produto bruto, composto 0805-30 (3.9 g com algum F_3PO) como um sólido amarelo que foi usado na reação da etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS: 531 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (s, 9H), 2,59 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,91 (m, 6H), 7,31 (s, 1H).

[722] Etapa 60f: 2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-(piperazin-1-il)tieno[3,2-*d*]pirimidina (Composto 0806-30)

[723] A uma solução de composto 0805-30 (5 g) em TF (50 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (10 mL) e agitado à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (200 mL) e extraída com diclorometano (100 mL). A camada laranja foi descartada após lavada com 0.1 M HCl aquoso (100 mL). A camada aquosa foi ajustada para f 7 com $NaHCO_3$ sólido, extraída com diclorometano (200 mL). Durante a extração, pequena quantidade de metanol foi adicionada até que a cor da solução se tornasse incolor a partir de laranja. Os extratos foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para dar o composto 0806-30 (1.9 g, 76% em duas etapas) como um sólido amarelo. LCMS: 431 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,83 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,82 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 7,28 (s, 1H).

[724] Etapa 60g: Etil 5-(4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentanoato (Composto 0807-30)

[725] Uma mistura de composto 0806-30 (450 mg, 1.04 mmol), etil 5-bromopentanoato (327 mg, 1.6 mmol), e trietilamina (211 mg, 2.1 mmoles) em DMF (8 mL) foi agitada

por 2 h a 80 °C. A mistura foi vertida em água (100 mL) com agitação. O sólido foi coletado por filtração e purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (metanol em diclorometano, 2% v/v) para dar o composto 0807-30 (500 mg, 86 %) como um sólido amarelo claro. LCMS: 560 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,88 (m, 6H), 4,05 (q, J =7,6 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H).

[726] Etapa 60h: Etil 5-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentanoato (Composto 0808-30)

[727] O composto do título, 0808-30 foi preparado (250 mg, 73%) como um sólido amarelo a partir de 0807-30 (300 mg, 0.54 mmol), composto 0107-3 (157 mg, 0.64 mmol), $NaHCO_3$ (135 mg, 1.61 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (19 mg, 0.03 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL), e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 641 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51(m, 2H), 1,56(m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,58 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,94 (m, 2H), 4,06 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[728] Etapa 60i: 5-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-hidroxipentanamida (Composto 30)

[729] O composto do título 30 foi preparado (95 mg, 39%) como um sólido branco a partir de 0808-30 (250 mg, 0.39 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (6 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3

(Exemplo 1). mp 142–145 °C. LCMS: 628 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (m, 4H), 1,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 2,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 4,02(m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,22(d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[730] EXEMPLO 61: Preparação de 6-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-hidroxihexanamida (Composto 31)

[731] Etapa 61a: Etil 6-(4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)hexanoato (Composto 0807-31)

[732] O composto do título, 0807-31 foi preparado (290 mg, 44%) como um sólido amarelo a partir de 0806 (400 mg, 0.928 mmol), etil 6-bromohexanoato (310 mg, 1.39 mmol), e trietilamina (187 mg, 1.86 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0807-30 (Exemplo 60). LCMS: 573 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,88 (m, 6H), 4,05 (q, J =7,2 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H).

[733] Etapa 61b: Etil 6-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)hexanoato (Composto 0808-31)

[734] O composto do título, 0808-31 foi preparado (300 mg, 91%) como um sólido amarelo a partir de 0807-31 (290 mg, 0.506 mmol), composto 0107-3 (185 mg, 0.607 mmol), $NaHCO_3$ (128 mg, 1.52 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (18 mg, 0.025 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1.3 mL) usando um

procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 655 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,58 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[735] Etapa 61c: 6-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-hidroxihexanamida (Composto 31)

[736] O composto do título 31 foi preparado (41 mg, 14%) como um sólido branco a partir de 0808-31 (300 mg, 0.46 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 140-145 °C. LCMS: 642 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,28 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H) 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[737] EXEMPLO 62: Preparação de 7-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-hidroxiheptanamida (composto 32)

[738] Etapa 62a: Etil 7-(4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)heptanoato (Composto 0807-32)

[739] O composto do título 0807-32 foi preparado (550 mg, 81 %) como um sólido amarelo a partir de 0806 (500 mg, 1.16 mmol), etil 7-bromoheptanoato (412 mg, 1.74 mmol),

trietilamina (235 mg, 2.3 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0807-30 (Exemplo 60). LCMS: 587 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28(m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 2,29(m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,89 (m, 6H), 4,05 (q, J =7,2 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H).

[740] Etapa 62b: Etil 7-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)heptanoato (Composto 0808-32)

[741] O composto do título, 0808-32 foi preparado (220 mg, 63%) como um sólido amarelo a partir de 0807-32 (300 mg, 0.51 mmol), composto 0107-3 (150 mg, 0.61 mmol), $NaHCO_3$ (129 mg, 1.53 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (18 mg, 0.026 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL), e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 30). LCMS: 669 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H),1,30(m, 4H), 1,52(m, 2H), 1,55(m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,57 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,94 (m, 2H), 4,06 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

[742] Etapa 62c: 7-(4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-N-hidroxiheptanamida (Composto 32)

[743] O composto do título 32 foi preparado (80 mg, 37%) como um sólido branco a partir de 0808-32 (220 mg, 0.33 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (6 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp 131-134 °C. LCMS: 656 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (m, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (m, 8H), 2,91 (s, 3H),

3,17(m, 4H), 3,95 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,22(d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

[744] Exemplo 63: Preparação de 2-(((2-(6-acetamidopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 112)

[745] Etapa 63a: N-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (Composto 0601-112)

[746] A uma solução de 2-amino-5-bromopiridina (0.50 g, 2.9 mmoles) em TF (10 mL) foram adicionados piridina (343 mg, 4.3 mmoles) e anidrido acético (295 mg, 2.9 mmoles) à temperatura ambiente e agitada durante a noite. À mistura, água (30 mL) foi adicionada, extraída com etil acetato (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, concentradas para dar o composto do título (0.58 g, 92%) como um sólido branco LCMS: 215 $[M+2]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (s, 3H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H).

[747] Etapa 63b: N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (composto 0602-112)

[748] O composto do título 0602-112 foi preparado (400 mg, 57%) como um sólido amarelo a partir de 0601-112 (0.57 g, 2.7 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.00 g, 4.0 mmoles), acetato de potássio(0.78 g, 8.0 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (217 mg, 0.3 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 263 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 12H), 2,10 (s, 3H), 7,96 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,51(d, J = 0,4

Hz, 1H), 10,65 (s, 1H).

[749] Etapa 63c: Etil 2-(((2-(6-acetamidopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (composto 0603-112)

[750] O composto do título 0603-112 foi preparado (120 mg, 73%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0504-54 (135 mg, 0.30 mmol), 0602-112 (157 mg, 0.60 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL) e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 549 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,70 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

[751] Etapa 63d: 2-(((2-(6-Acetamidopiridin-3-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (composto 112)

[752] O composto do título 112 foi preparado (20 mg, 19%) como um sólido amarelo a partir de 0603-112 (108 mg, 0.20 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 197-201 °C. LCMS: 536 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,13 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,93 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H).

[753] Exemplo 64: Preparação de 2-(((2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-

6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 114)

[754] Etapa 64a: 5-Bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina (cComposto 0601-114)

[755] A uma solução de 5-bromopiridin-2-amina (1.0 g, 5.8 mmoles) em TF (25 mL) foi adicionado NaH (0.92 g, 23.1 mmoles) a 0 °C e agitada por 10 min. seguido pela adição de CH_3I (1 mL, 16 mmoles) e agitada por1 h. Água (30 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4, concentradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 10% v/v) para dar o composto do título (1.1 g, 94%) como um sólido branco LCMS: 203 $[M+2]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 (s, 6H), 6,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

[756] Etapa 64b: N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin- 2-amina (Composto 0602-114)

[757] O composto do título 0602-114 foi preparado (0.81 g, 67%) como um sólido amarelo a partir de 0601-114 (1.0 g, 5.0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.90 g, 7.5 mmoles), acetato de potássio(1.46 g, 14.9 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (1.90 g, 7.5 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 167 $[M-81]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (s, 12H), 3.05 (s, 6H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[758] Etapa 64c: Etil 2-(((2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto

0603-114)

[759] O composto do título 0603-114 foi preparado (98 mg, 61%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0504-54 (135 mg, 0.30 mmol), 0602-114 (149 mg, 0.60 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.90 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL) e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 535 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,18 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,58 (d, J = 9,2, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,93 (s, 2H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

[760] Etapa 64d: 2-(((2-(6-(Dimetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (composto 114)

[761] O composto do título 114 foi preparado (75 mg, 82%) como um sólido amarelo a partir de 0603-114 (93 mg, 0.17 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 190-195 °C. LCMS: 522 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,89 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 11,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

[762] Exemplo 65: preparação de 2-(((2-(2-(aminometil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 124)

[763] Etapa 65a: Terc-butil (5-bromopirimidin-2-il)metilcarbamato (Composto 0601-124)

[764] Uma mistura de 5-bromo-2-metilpirimidina (100 mg, 0.58 mmol), NBS (103 mg, 0.58 mmol), dibenzoil peróxido (10 mg, 0.04 mmol) em tetraclorometano (10 mL) foi refluxado por 36 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 1% v/v) para dar 5-Bromo-2-(bromometil)pirimidina (70 mg, 48%) como um sólido branco. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.49 (s, 2H), 8.72 (s, 2H).

[765] Uma solução de 5-Bromo-2-(bromometil)pirimidina (350 mg, 1.4 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado uma solução de amônio aquosa (25-28%, 10 mL) e agitada por 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido seguido pela adição de etanol (20 mL). O solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (10 mL), trietilamina (379 mg, 3.72 mmol), Boc_2O (603 mg, 2.79 mmol), DMAP (22 mg, 0.19 nmmol). A mistura resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido e purificado por cromatografia de coluna em sílica gel para dar 0601-124 (380 mg, 82%) como um sólido branco. LCMS: 232 $[M-56]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H), 4,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 2H).

[766] Etapa 65b: Terc-butil (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidin-2-il)metilcarbamato (Composto 0602-124)

[767] O composto do título 0602-124 foi preparado (410 mg, 93%) como um óleo amarelo a partir de 0601-124 (380 mg, 1.3 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.50 g, 2.0 mmoles), acetato de potássio (388 mg, 4.0 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (108 mg, 0.1 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 198 $[M-137]^+$; ^{1}HRMN

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (s, 12H), 1,39 (s, 9H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

[768] Etapa 65c: Etil 2-(((2-(2-(aminometil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-124)

[769] O composto etil 2-(((2-(2-((terc-butóxicarbonilamino)metil) pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato foi preparado (248 mg, 66%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (270 mg, 0.6 mmol), 0602-124 (395 mg, 1.2 mmol), $NaHCO_3$ (152 mg, 1.8 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (21 mg, 0.03 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3.2 mL) e água (1.4 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 622 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 3,33 (s, 3H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 9,62 (s, 2H).

[770] A uma solução do composto acima (247 mg, 0.4 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado TFA (1.5 mL) e agitada à temperatura ambiente por 4 h. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com CH_2Cl_2 (200 mL). A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado, salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi recristalizado a partir de etil acetato and éter de petróleo (50% v/v) para dar 0603-124 (300 mg, 100%) como um sólido esbranquiçado. LCMS: 522 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz,

2H), 5,23 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,54 (s, 2H).

[771] Etapa 65d: 2-(((2-(2-(Aminometil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 124)

[772] O composto do título 124 foi preparado (110 mg, 54%) como um sólido amarelo a partir de 0603-124 (300 mg, 0.6 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (16 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: >300 °C. LCMS: 509 $[M+1]^+$; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,17 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,92 (s, 4H), 3,95 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,53 (s, 2H).

[773] Exemplo 66: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 129)

[774] Etapa 66a: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-129)

[775] O composto do título 0603-129 foi preparado (250 mg, 64%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (358 mg, 0.80 mmol), ácido fenilborônico (195 mg, 1.60 mmol), Cs_2CO_3 (520 mg, 1.60 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (65 mg, 0.08 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (0.2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 491 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,47- 7,50 (m, 4H), 8,38-8,41 (m, 2H), 8,89 (s, 2H).

[776] Etapa 66b: N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)amino)pirimidina-5-

carboxamida (Composto 129)

[777] O composto do título 129 foi preparado (140 mg, 72%) como um sólido amarelo a partir de 0603-129 (200 mg, 0.41 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (15 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 199 - 200 °C, LCMS: 478 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,47 (m, 4H), 8,39 (m, 2H), 8,75 (s, 2H).

[778] Exemplo 67: Preparação de N-hidróxi-2-(((2-(4-metóxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (composto 131)

[779] Etapa 67a: Etil 2-(((2-(4-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-131)

[780] O composto do título 0603-131 foi preparado (230 mg, 66%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), ácido 4-metoxilfenilborônico (204 mg, 1.34 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (24 mg, 0.03 mmol), $NaHCO_3$ (202 mg, 2.01 mmoles) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL), e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 521 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

[781] Etapa 67b: N-hidróxi-2-(((2-(4-metóxifenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 131)

[782] O composto do título 131 foi preparado (60 mg, 23%) como um sólido amarelo a partir de 0603-131 (230 mg, 0.44 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 247 °C (Decomposto); LCMS: 509 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,90-3,92 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,08 (br, 1H), 11,12 (br, 1H).

[783] EXEMPLO 68: Preparação de *N*-hidróxi-2-(((2-(4-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 133)

[784] Etapa 68a: Etil 2-(((2-(4-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-133)

[785] O composto do título 0603-133 foi preparado (170 mg, 50%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), ácido 4-hidroxilfenilborônico (111 mg, 0.802 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.00 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.0334 mmol) em etanol (2.3 mL), tolueno (4 mL), e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 507 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,81 (s, 1H).

[786] Etapa 68b: *N*-hidróxi-2-(((2-(4-hidroxifenil)-4-morfolinotieno [3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 133)

[787] O composto do título 133 foi preparado (69 mg, 42%) como um sólido branco a partir de 0603-133 (170 mg, 0.336 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 185-195 °C. LCMS: 494 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,90 (s, 2H).

[788] Exemplo 69: Preparação de 2-(((2-(4-(acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 136)

[789] Etapa 69a: 2-(((2-(4-(Acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 136)

[790] O composto do título 136 foi preparado (75 mg, 31%) como um sólido branco a partir de etil 2-(((2-(4-(acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (250 mg, 0.45 mmol, exemplo 48) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 178-180 °C. LCMS: 549 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,89 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,31 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,34 (d, J =8,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H).

[791] EXEMPLO 70: Preparação de 2-(((2-(4-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 143)

[792] Etapa 70a: 4-Bromobenzamida (Composto 0601-143)

[793] A uma solução de 4-bromobenzonitrila (2 g, 10 moles) em DMSO (6 mL) foi adicionado 30% H_2O_2 (5 g, 13 mmoles) e K_2CO_3 a 0°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi vertida em água e filtrada. O sólido coletado foi lavado com água e seco para obter o composto 0601-143 (2.1 g, 96%) como um sólido branco. LCMS: 200 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H).

[794] Etapa 70b: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Composto 0602-143)

[795] O composto do título 0602-143 foi preparado (570 mg, 92%) a partir de 0601-143 (500 mg, 2.5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (952 mg, 3.75 mmoles), acetato de potássio (735 mg, 7.5 mmoles), e $PdCl_2(dppf)_2$ (61 mg, 0.075 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 248 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (s, 12H), 7,43 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H).

[796] Etapa 70c: Etil 2-(((2-(4-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-143)

[797] O composto do título 0603-143 foi preparado (300 mg, 84%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), 0602-143 (330 mg, 1.34 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.0 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.03 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 534

$[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 6,8Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H),8,07 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

[798] Etapa 70d: 2-(((2-(4-Carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 143)

[799] O composto do título 143 foi preparado (183 mg, 63%) como um sólido amarelo a partir de 0603-143 (300 mg, 0.47 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp 200-202 °C. LCMS: 521 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,76 (s,1H).

[800] EXEMPLO 71: Preparação de 2-(((2-(4-cianofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 146)

[801] Etapa 71a: Etil 2-(((2-(4-cianofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-146)

[802] O composto do título 0603-146 foi preparado (400 mg, 70%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0504-54 (500 mg, 1.1 mmol), ácido 4-cianofenilborônico (245 mg, 1.67 mmol), $NaHCO_3$ (280 mg, 3.34 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (39 mg, 0.05 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107

(Exemplo 34). LCMS: 516 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,87 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,93 (s, 2H).

[803] Etapa 71b: 2-(((2-(4-Cianofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 146)

[804] O composto do título 146 foi preparado (40 mg, 10%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0603-146 (400 mg, 0.77 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (12 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp 214-216 °C. LCMS: 503 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,75 (s,2H), 9,13 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

[805] Exemplo 72: Preparação de 2-(((2-(4-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (composto 147)

[806] Etapa 72a: Etil 2-(((2-(4-clorofenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-147)

[807] O composto do título 0603-147 foi preparado (250 mg, 73%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), ácido 4-clorofenilborônico (209 mg, 1.34 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (24 mg, 0.03 mmol), $NaHCO_3$ (202 mg, 2.01 mmoles) em tolueno (5 mL), etanol (3mL), e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107

(Exemplo 34). LCMS: 525 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 6,8, 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

[808] Etapa 72b: 2-(((2-(4-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 147)

[809] O composto do título 147 foi preparado (69 mg, 29%) como um sólido branco a partir de 0603-147 (250 mg, 0.48 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 153-153 °C; LCMS: 512 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,91-3,93 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,07 (br, 1H), 11,14 (br, 1H).

[810] Exemplo 73: Preparação de N-hidróxi-2-(((2-(4-isopropilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (composto 148)

[811] Etapa 73a: Etil 2-(((2-(4-isopropilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-148)

[812] O composto do título 0603-148 foi preparado (250 mg, 73%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), ÁCIDO 4-isopropilfenilborônico (220 mg, 1.34 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (24 mg, 0.03 mmol), $NaHCO_3$ (202 mg, 2.01 mmolES) em tolueno (5 mL), etanol (3mL), e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto

0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 533 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

[813] Etapa 73b: N-hidróxi-2-(((2-(4-isopropilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 148)

[814] O composto do título 148 foi preparado (58 mg, 27%) como um sólido branco a partir de 0603-148 (250 mg, 0.47 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 155 °C (decomposed); LCMS: 520 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,91-3,93 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,08 (br, 1H), 11,10 (br, 1H).

[815] Exemplo 74: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 149)

[816] Etapa 74a: Etil 2-(metil((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-149)

[817] O composto do título 0603-149 foi preparado (250 mg, 77%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), ácido 4-(metanossulfonil)fenilborônico (268 mg, 1.34 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (24 mg, 0.03 mmol), $NaHCO_3$ (202 mg, 2.01 mmoles) em tolueno (5 mL), etanol (3mL), e água (1.3 mL)

usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 569 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76-3,78 (m, 4H), 3,95-3,97 (m, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

[818] Etapa 74b: N-hidróxi-2-(metil((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 149)

[819] O composto do título 149 foi preparado (160 mg, 65%) como um sólido branco a partir de 0603-149 (250 mg, 0.44 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 206-208 °C; LCMS: 556 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,77 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (br, 1H), 11,13 (br, 1H).

[820] Exemplo 75: Preparação de 2-(((2-(4-fluorfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 200)

[821] Etapa 75a: Etil 2-(((2-(4-fluorfenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-200)

[822] O composto do título 0603-200 foi preparado (300 mg, 76%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (350 mg, 0.78 mmol), ácido 4-fluorfenilborônico (164 mg, 1.17 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0.039 mmol), $NaHCO_3$ (196 mg, 2.34 mmoles) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um

procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 509 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H) 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,34-8,37 (m, 2H), 8,86 (s, 2H).

[823] Etapa 75b: 2-(((2-(4-fluorfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 200)

[824] O composto do título 200 foi preparado (240 mg, 82%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0603-200 (300 mg, 0.59 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (16 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 168-170 °C. LCMS: 496 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,41-8,45 (m, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

[825] Exemplo 76: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-p-toliltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 201)

[826] Etapa 76a: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-p-toliltieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-201)

[827] O composto do título 0603-201 foi preparado (306 mg, 78%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (350 mg, 0.78 mmol), ácido 4-metilfenilborônico (212 mg, 1.56 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0.039 mmol), $NaHCO_3$ (196 mg, 2.34 mmoles) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107

(Exemplo 34). LCMS: 505 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,93 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H).

[828] Etapa 76b: N-Hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-p-toliltieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 201)

[829] O composto do título 201 foi preparado (27 mg, 9%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0603-201 (306 mg, 0.61 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (16 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 170-172 °C. LCMS: 492 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,73 (s, 2H).

[830] Exemplo 77: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(trifluormetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 202)

[831] Etapa 77a: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(4-(trifluormetil)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-202)

[832] O composto do título 0603-202 foi preparado (527 mg, bruto) como um sólido branco a partir de 0504-54 (350 mg, 0.78 mmol), ácido 4-trifluormetilfenilborônico (296 mg, 1.56 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0.039 mmol), $NaHCO_3$ (196 mg, 2.34 mmoles) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 559 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,81 (t, J

= 4,8 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H).

[833] Etapa 77b: N-Hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(trifluormetil)fenil) tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 202)

[834] O composto do título 202 foi preparado (162 mg, 38%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0603-202 (527 mg, bruto) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (16 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 222-223 °C. LCMS: 546 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

[835] Exemplo 78: Preparação de *N*-hidróxi-2-(metil((2-(4-(metilamino) fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 151)

[836] Etapa 78a: 4-Bromo-*N*-metilbenzenamina (Composto 0601-151) e 4-bromo-*N*,*N*-dimetilbenzenamina (Composto 0601-152)

[837] A uma solução de 4-bromobenzenamina (3 g, 17.4 mmol) e K_2CO_3 (3.62 g, 26.2 mmol) em TF (30 mL) foi adicionado metil iodeto (2.2 ml, 34.8 mmoles) à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Água (6 mL) foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com etil acetato (50 mL X 3). A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 10% v/v) para dar 0601-151 (840 mg, 26%) como um sólido branco LCMS: 187 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

2,63 (s, 3H), 5,85 (br, 1H), 6,48 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H) e 0601-152 (680 mg, 20%) como um sólido branco, LCMS: 201 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,87 (s, 6H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

[838] Etapa 78b: *N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenamina (Composto 0602-151)

[839] O composto do título 0602-151 foi preparado (301 mg, 60%) como um sólido branco a partir de 0601-151 (400 mg, 2.15 mmoles), bis(pinacolato)diboro (819 mg, 3.23 mmoles), acetato de potássio(632 mg, 6.4 mmoles) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (351 mg, 0.43 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 234 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (s, 12H), 2,67 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 6,04 (br, 1H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

[840] Etapa 78c: Etil 2-(metil((2-(4-(metilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-151)

[841] O composto do título 0603-151 foi preparado (100 mg, 64%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (135 mg , 0.3 mmol), 0602-151 (100 mg, 0.42 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (10.5 mg, 0.015 mmol), $NaHCO_3$ (76 mg, 0.9 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL), e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 520 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

[842] Etapa 78d: *N*-hidróxi-2-(metil((2-(4-

(metilamino)fenil)-4-morfolinotieno [3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 151)

[843] O composto do título 151 foi preparado (40 mg, 42%) como um sólido amarelo a partir de 0603-151 (100 mg, 0.19 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (6 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 218-220 °C. LCMS: 507 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,73 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,75 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 3,87 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,13 (br, 1H).

[844] Exemplo 79: Preparação de 2-(((2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 152)

[845] Etapa 79a: *N*,*N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenamina (Composto 0602-152)

[846] O composto do título 0602-152 foi preparado (360 mg, 61%) como um sólido branco a partir de 0601-152 (480 mg, 2.4 mmoles), bis(pinacolato)diboro (914 mg, 3.6 mmoles), acetato de potássio(706 mg, 7.2 mmoles) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (390 mg, 0.48 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 248 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 12H), 2,93 (s, 6H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

[847] Etapa 79b: Etil 2-(((2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-152)

[848] O composto do título 0603-152 foi preparado (100 mg, 53%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (161 mg , 0.36 mmol), 0602-152 (150 mg, 0.61 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (13 mg, 0.018 mmol), $NaHCO_3$ (91 mg, 1.08 mmol) em tolueno (2.5 mL), etanol (1.6 mL), e água (0.7 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 534 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (m, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,14 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,73 (s, 2H).

[849] Etapa 79c: 2-(((2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 152)

[850] O composto do título 152 foi preparado (30 mg, 30%) como um sólido amarelo a partir de 0603-152 (100 mg, 0.19 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (6 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 208-210 °C. LCMS: 521 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,98 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,76 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 3,89 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (br, 1H).

[851] Exemplo 80: Preparação de 2-(((2-(4-(etilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 153)

[852] Etapa 80a: 4-Bromo-*N*-etilbenzenamina (Composto 0601-153)

[853] A uma solução de 4-bromobenzenamina (2.00 g, 11.67 mmoles) e iodoetano (5.50 g, 35.28 mmoles) em CH_3CN (50 mL)

foi adicionado K_2CO_3 (6.48 g, 47.04 mmoles). A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato em éter de petróleo, 0%–10% v/v) para dar o composto 0601–153 (800 mg, 38%) como um óleo amarelo claro. LCMS: 200 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (m, 2H), 5,73 (br s, 1H), 6,48(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

[854] Etapa 80b: *N*–etil–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzenamina (Composto 0602–153)

[855] O composto do título 0602–153 foi preparado (640 mg, 72%) como um sólido branco a partir de 0601–153 (884 mg, 4.420 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.68 g, 6.630 mmoles), acetato de potássio(1.30 g, 13.3mmoles) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (362 mg, 0.44 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602–107 (Exemplo 34). LCMS: 248 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,13 (m, 15H), 3,03 (m, 2H), 5,94 (br s, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, fenil)–4–morfolinotieno[3,2–*d*]pirimidin–6–il) metil)(metil)amino)–N–hidroxipirimidina–5–carboxamida (Composto 153)

[856] O composto do título 153 foi preparado (110 mg, 56%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0603–153 (200 mg, 0.38 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém–preparada (8 mL) usando um 2H).

[857] Etapa 80c: Etil 2–(((2–(4–(etilamino)fenil)–4–morfolinotieno[3,2–*d*]pirimidin–6–il)metil)(metil)amino)pirimidina–5–carboxilato (Composto 0603–153)

[858] O composto do título 0603-153 foi preparado (200 mg, 71%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (240 mg, 0.53 mmol), 0602-153 (172 mg, 0.69 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0.053 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1.6 mmol) em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 534 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,73 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,02 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37(s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (s, 2H). P49

[859] Etapa 80d: 2-(((2-(4-(Etilamino)procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 185-187 °C; LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,75 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,02 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

[860] Exemplo 81: Preparação de 2-(((2-(4-(Dietilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 154)

[861] Etapa 81a: 4-Bromo-N,N-dietilbenzenamina (Composto 0601-154)

[862] O composto do título 0601-154 (1.10 g, 40%) foi sintetizado de acordo com o procedimento sintético de fabricação do composto 0601-153 usando 4-bromobenzenamina (2.00 g, 11.67 mmoles) e iodoetano (5.50 g, 35.28 mmoles) como material de partida. LCMS: 228 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 3,30 (m, 4H), 6,58 (d,

J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

[863] Etapa 81b: *N,N*-dietil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenamina (Composto 0602-154)

[864] O composto do título 0602-154 foi preparado (860 mg, 63%) como um sólido branco a partir de 0601-154 (1.21 g, 5.33 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.03 g, 8.00 mmoles), acetato de potássio e $Pd(dppf)_2Cl_2$ usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 276 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (s, 12H), 3,34 (m, 4H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

[865] Etapa 81c: Etil 2-(((2-(4-(dietilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-154)

[866] O composto do título 0603-154 foi preparado (260 mg, 85 %) como um sólido branco a partir de 0504-54 (240 mg, 0.53 mmol), 0602-154 (220 mg, 0.8 mmol), $Pd(PF_3)_2Cl_2$, $NaHCO_3$ em tolueno (8 mL), etanol (5 mL), e água (2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 562 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,74 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (s, 2H).

[867] Etapa 81d: 2-(((2-(4-(Dietilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 154)

[868] O composto do título 154 foi preparado (180 mg, 71%) como um sólido esbranquiçado a partir de 0603-154 (260

g, 0.463 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 192-196 °C; LCMS: 549 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,75 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

[869] EXEMPLO 82: Preparação de *N*-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 155)

[870] Etapa 82a: 1-(4-Bromofenil)pirrolidina (Composto 0601-155)

[871] Uma mistura de 4-bromoanilina (1 g, 5.81 mmoles), Cs_2CO_3 (5.68 g, 17.44 mmoles), 1,4-dibromobutano (1.88 g, 8.72 mmoles) em DMF (20 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite. Após resfriada para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (200 mL) e extraída com etil acetato (2 x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (éter de petróleo) para dar o composto 0601-155 (720 mg, 46%) como um óleo incolor. LCMS: 226 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 6,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

[872] Etapa 82b: 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidineato (Composto 0602-155)

[873] O composto do título 0602-155 foi preparado (500 mg, 57%) como um sólido amarelo a partir de 0601-155 (720 mg, 3.18 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.21 g, 4.78 mmoles),

AcOK (938 mg, 9.56 mmoles), $PdCl_2(dppf)_2$ (78 mg, 0.0956 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 274 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 12H), 1,95 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

[874] Etapa 82c: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)tieno [3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-155)

[875] O composto do título 0603-155 foi preparado (320 mg, 86%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.668 mmol), 0602-155 (219 mg, 0.80 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.00 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.033 mmol) em etanol (2.3 mL), tolueno (4 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 560 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,98 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 4,29 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

[876] Etapa 82d: *N*-Hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil) tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 155)

[877] O composto do título 155 foi preparado (55 mg, 28%) como um sólido amarelo a partir de 0603-155 (200 mg, 0.49 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 187-192 °C. LCMS: 547 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,59 (d, J =

8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

[878] Exemplo 83: Preparação de 2-(((2-(3,4-diaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 156)

[879] Etapa 83a: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,2-diamina (Composto 0602-156)

[880] O composto do título 0602-156 foi preparado (1.0 g, 43%) como um sólido amarelo a partir de 4-bromobenzeno-1,2-diamina (1.87 g, 10 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3.9 g, 15 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (817 mg, 1 mmol) e AcOK (2.9 g, 30 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 235 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 12H), 4,38 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

[881] Etapa 83b: Etil 2-(((2-(3,4-diaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-156)

[882] O composto do título 0603-156 foi preparado (300 mg, 86%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), 0602-156 (190 mg, 0.80 mmol), $NaHCO_3$ (169 mg, 2.0 mmoles), CsF (203 mg, 1.34 mmol), $(F_3P)_2PdCl_2$ (47 mg, 0.067 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (0.5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 521 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,89 (s,

2H), 5,21 (s, 2H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 2H).

[883] Etapa 83c: 2-(((2-(3,4-diaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 156)

[884] O composto do título 156 foi preparado (128 mg, 44 %) como um sólido amarelo a partir de 0603-156 (300 mg, 0.58 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 222-225 °C. LCMS: 508 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,73 (s, 2H).

[885] Exemplo 84: Preparação de 2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]

[886] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 176)

[887] Etapa 84a: *Terc*-butil 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato (Composto 0601-176)

[888] Uma solução de 4-bromoindol (394 mg, 2.00 mmoles), $(Boc)_2O$ (523 mg, 2.40 mmoles), DMAP (293 mg, 2.4 mmoles) e Et_3N (0.4 mL) em MeCN (6 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em etil acetato (40 mL), lavado com água (3 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL), a camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (éter de petróleo) para gerar o composto 0601-176 (508 mg, 85%) como um óleo incolor. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 (s,

9H), 6,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H).

[889] Etapa 84b: *Terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-

[890] carboxilato (Composto 0602-176)

[891] O composto do título 0602-176 foi preparado (448 mg, 77%) como um sólido branco a partir de 0601-176 (503 mg, 1.69 mmol), bis(pinacolato)diboro (644 mg, 2.54 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (138 mg, 0.17 mmol) e AcOK (497 mg, 5.07 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (s, 12H), 1,64 (s, 9H), 6,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H).

[892] Etapa 84c: Etil 2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-176)

[893] O composto *terc*-butil 4-(6-(((5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil) amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato foi preparado (368 mg, 59%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (448 mg, 1.00 mmol), 0602-176 (343 mg, 1.00 mmol), Cs_2CO_3 (652 mg, 2.00 mmoles) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (82 mg, 0.10 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (0.2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 630 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (s, 9H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,88

(s, 2H).

[894] Uma mistura do sólido acima (368 mg, 0.59 mmol) ácido trifluoracético (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Ajustada para f7 com 10% NaOH aquoso, e extraída com CH_2Cl_2 (60 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (1 x 30 mL), seca e concentrada para obter o composto 0603-176 (312 mg, 100%) como um sólido amarelo. LCMS: 530 $[M+1]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,89 (s, 2H), 11,23 (s, 1H).

[895] Etapa 84d: 2-(((2-(1H-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 176)

[896] O composto do título 176 foi preparado (78 mg, 25%) como um sólido branco a partir de 0603-176 (318 mg, 0.60 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 200-212 °C. LCMS: 517 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 3,26 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

[897] Exemplo 85: Preparação de *N*-hidróxi-2-(((2-(indolin-4-il)-4-morfolinotieno

[898] [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 177)

[899] Etapa 85a: *Terc*-butil 4-bromoindolina-1-carboxilato (Composto 0601-177)

[900] Uma mistura de 4-bromooxindol (2.77 g, 0.01 mol) e uma solução de BH_3 em TF (2 M, 40 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada para 0°C e diluída com 30 mL de metanol, seguido pela adição de 1 HCl 2N (7.5 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, ajustada para f8-9 com 10% NaOH aquoso. Água foi adicionada à mistura e extraída com etil acetato (3 x 100 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada para obter o produto bruto que foi lavado através de uma coluna de sílica gel (etil acetato em éter de petróleo (10%). O produto bruto foi dissolvido em 10% HCl (3 x 10 mL). A camada aquosa foi ajustada para f7 com $NaHCO_3$, extraída com etil acetato (3 x 20 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada para obter 4-bromoindolina (1.16 g, 45%) como um óleo. LCMS: 200 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,90 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,83 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

[901] Uma mistura da 4-bromoindolina acima obtida (759 mg, 3.81 mmoles), e $(Boc)_2O$ (976 mg, 4.48 mmoles) em MeCN (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após evaporado, o resíduo foi dissolvido em etil acetato (40 mL), lavado com água (3 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL). A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (éter de petróleo) para dar 0601-177(840 mg, 74%) como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H), 3,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

[902] Etapa 85b: *Terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina -1-carboxilato (Composto 0602-177)

[903] O composto do título 0602-177 foi preparado (814

mg, 84%) como um sólido branco a partir de 0601-177 (840 mg, 2.81 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.07 g, 4.21 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (229 mg, 0.28 mmol) e AcOK (826 mg, 8.43 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 290 $[M-55]^+$; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (s, 12H), 1,57 (s, 9H), 3,24 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).

[904] Etapa 85c: Etil 2-(((2-(indolin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-177)

[905] Composto *terc*-butil 4-(6-(((5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil)amino) metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)indolina-1-carboxilato foi preparado (463 mg, 73%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (448 mg, 1.00 mmol), 0602-177 (345 mg, 1.00 mmol), Cs_2CO_3 (652 mg, 2.00 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (82 mg, 0.10 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (0.2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 632 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,94 (m, 6H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,87 (s, 2H).

[906] Uma mistura do produto acima (463 mg, 0.73 mmol) e ácido trifluoracético (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi ajustada para f7 com 10% NaOH aquoso, extraída com CH_2Cl_2 (60 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (1 x 30 mL), seca e concentrada para

dar 0603-177 (283 mg, 73%) como um sólido esbranquiçado. LCMS: 532 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 4,29 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 8,88 (s, 2H).

[907] Etapa 85d: *N*-Hidróxi-2-(((2-(indolin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 177)

[908] O composto do título 177 foi preparado (130 mg, 49%) como um sólido branco a partir de 0603-177 (273 mg, 0.51 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 146-156 °C. LCMS: 519 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

[909] EXEMPLO 86: Preparação de 2-(((2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 182)

[910] Etapa 86a: *Terc*-butil 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazina-4-carboxilato (Composto 0601-182)

[911] Uma mistura de composto 4-bromo-2-nitrofenol (1 g, 4.59 mmoles) e $SnCl_2$ (5.2 g, 22.9 mmoles) em etanol (10 mL) foi agitada a 70°C por 2 h. Após resfriamento, a mistura foi diluída com água (100 mL), ajustada para f7 com $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída com etil acetato (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca sobre Na_2SO_4,

concentrada para dar 2-amino-4-bromofenol (770 mg, 89%) como um sólido cinza. LCMS: 188 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,79 (s, 2H), 6,48 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).

[912] Uma mistura do produto 2-amino-4-bromofenol (500 mg, 2.66 mmoles), 1,2-dibromoetano (2.5 g, 13.3 mmoles) e K_2CO_3 (1.84 g, 13.3 mmoles) em DMF (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com etil acetato (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL), concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (etil acetato in petróleo, 10% v/v) para dar 5-bromo-2-(2-bromoetóxi)benzenamina (250 mg, 37%) como um sólido amarelo. LCMS: 294 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,63 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

[913] Uma mistura do produto 5-bromo-2-(2-bromoetóxi)benzenamina (250 mg, 0.848 mmol) e K_2CO_3 (234 mg, 1.695 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada a 60 $^{\circ}$C por 4 h. A mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com etil acetato (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL), concentrada para dar 6-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (170 mg, 94%) como um óleo amarelo. LCMS: 214 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (m, 2H), 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

[914] Uma mistura do produto 6-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (1.37 g, 6.4 mmoles), Boc_2O (1.676 g, 7.68 mmoles), Et_3N (970 mg, 9.6 mmoles), DMAP (78 mg, 0.64

mmol) em TF (27 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (200 mL) e extraída com etil acetato (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (50 mL) e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar o composto 0601-182 (1.3 g, 65%) como um óleo amarelo. LCMS: 258 $[M-55]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H).

[915] Etapa 86b: *Terc*-butil 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazina-4-carboxilato (Composto 0602-182)

[916] O composto do título 0602-182 foi preparado (1.4 g, 98%) como um óleo a partir de 0601-182 (1.16 g, 3.69 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.41 g, 5.54 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (90 mg, 0.111 mmol) e AcOK (1.09 g, 11.07 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 306 $[M-55]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,27 (s, 12H), 1,49 (s, 9H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H).

[917] Etapa 86c: Etil 2-(((2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)- 4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-182)

[918] O composto *terc*-butil 6-(6-(((5-(etóxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil)amino) metil)-4-morfolinotieo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazina-4-carboxilato foi preparado (250 mg, 58%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg,

0.668 mmol), 0602-182 (290 mg, 0.802 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.00 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.0334 mmol) em etanol (2.3 mL), tolueno (4 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 648 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,28 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

[919] A uma solução do composto acima preparado (250 mg, 0.386mmol) em diclorometano (25 ml) foi adicionado CF_3COOH(2.5 mL) e agitado à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com etil acetato (100 mL) e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (50 mL), água (100 mL) e salmoura (50 mL), seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar 0603-182 (200 mg, 95%) como um sólido amarelo. LCMS: 548 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

[920] Etapa 86d: 2-(((2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-4-morfolinotieno [3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 182)

[921] O composto do título 182 foi preparado (72 mg, 37%) como um sólido branco a partir de 0603-182 (200 mg, 0.365 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 170-183 °C. LCMS: 535 $[M+1]^+$, ^1H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

[922] EXEMPLO 87: Preparação de 2-(((2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 187)

[923] Etapa 87a: *Terc*-butil 5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato (Composto 0601-187)

[924] A uma solução de 4-bromobenzeno-1,2-diamina (3 g, 16 mmoles) em DMF (22 mL) foram adicionados trimetil ortoformiato (44 mL) e HCl concentrado (1.5 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi diluída com água (200 mL) e ajustada para f7 com $NaHCO_3$ aquoso saturado, extraída com etil acetato (200 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar 5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3.25 g, 100%) como um sólido esbranquiçado. LCMS: 197 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J_1 = 7,6 Hz, J = 40 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 47,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,61 (d, J = 25,6 Hz, 1H).

[925] A uma solução do 5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol acima preparado (3.25 g, 22.1 mmoles) em TF (65 mL) foi adicionado Boc_2O (5.79 g, 26.5 mmoles), Et_3N (3.35, 33.15 mmoles) e DMAP (270 mg, 2.21 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, diluída com água (200 mL), extraída com etil acetato (200 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar 0601-187 (4.8 g, 98%) como um óleo.

LCMS: 241 $[M-55]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (s, 9H), 7,57 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 20 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 35,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

[926] Etapa 87b: *Terc*-butil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato (Composto 0602-187)

[927] O composto do título 0602-187 foi preparado (0.94 g, 81%) como um óleo incolor a partir de 0601-187 (1 g, 3.37 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.28 g, 5.05 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (82 mg, 0.101 mmol) e AcOK (991 mg, 10.1 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 289 $[M-55]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (s, 12H), 1,65 (s, 9H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 0,5H), 7,74 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 0,5H), 8,69 (d, J = 18,8 Hz, 1H).

[928] Etapa 87c: Etil 2-(((2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-187)

[929] O composto 0603-187 foi preparado (260 mg, 62%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.668 mmol), 0602-187 (276 mg, 0.8 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.00 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.0334 mmol) em etanol (2.3 mL), tolueno (4 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 531 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,29 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 12,59 (s, 1H).

[930] Etapa 87d: 2-(((2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 187)

[931] O composto do título 187 foi preparado (34 mg, 13%) como um sólido amarelo a partir de 0603-187 (260 mg, 0.49 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). mp. 231-239 °C. LCMS: 518 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,65 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 47,2 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,64 (d, J = 44,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 12,59 (s, 1H).

[932] Exemplo 88: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((2-(2-metil-3H-benzo[d]imidazol -5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 199)

[933] Etapa 88a: N,N'-(4-bromo-1,2-fenileno)diacetamida (Composto 0601-199)

[934] À solução de 4-bromobenzeno-1,2-diamina (1.87 g, 10 mmoles) e Et_3N (10.1 g, 100 mmoles) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionado CH_3COCl (1.73 g, 22 mmoles) a 0 °C e agitada por 2 h a 30 °C. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2, lavado com água, seco sobre Na_2SO_4, concentrado para dar 0601-199 (1.4 g, 52%) como um sólido amarelo. LCMS: 271 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08 (d, J = 3,2 Hz, 6H), 7,28 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,38 (d, J = 3,2 Hz, 2H).

[935] Etapa 88b: N,N'-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-fenileno) diacetamida (Composto 0602-199)

[936] O composto do título 0602-189 foi preparado (1.0 g, 63%) como um sólido amarelo a partir de 0601-199 (1.4 g, 5.2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2.0 g, 7.8 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (425 mg, 0.52 mmol) e AcOK (1.53 g, 15.6 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 319 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (s, 12H), 2,07 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,36 (d, J = 9,6 Hz, 2H).

[937] Etapa 88c: Etil 2-(metil((2-(2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-il)-4- morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-199)

[938] O composto etil 2-(((2-(3,4-diacetamidofenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il) metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato foi preparado (260 mg, 75%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (261 mg, 0.58 mmol), 0602-199 (240 mg, 0.75 mmol), $NaHCO_3$ (147 mg, 1.8 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (41 mg, 0.058 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (0.5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 605 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,30 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,45 (m, 2H).

[939] À solução do composto acima preparado (360 mg, 0.6 mmol) em TF (8 mL) foi adicionado 6M HCl (12 mL) e agitada por 10 h a 40 °C. A mistura foi ajustada para f8 com Na_2CO_3 aquoso saturado a 0°C, extraída com etil acetato. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia

de coluna em sílica gel (metanol em diclorometano, 2–5 v/v) para dar o composto do título 0603–199 (160 mg, 50%) como um sólido branco. LC–MS: 545 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,92 (s, 2H).

[940] Etapa 88d: N–hidróxi–2–(metil((2–(2–metil–3H–benzo[d]imidazol–5–il)–4– morfolinotieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)amino)pirimidina–5–carboxamida (Composto 199)

[941] O composto do título 199 foi preparado (38 mg, 24%) como um sólido branco a partir de 0603–199 (160 mg, 0.30 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém–preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 230–233 °C. LCMS: 532 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 2,51 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 42,8, 8,4 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 42,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

[942] Exemplo 89: Preparação de N–hidróxi–2–(metil((4–morfolino–2–(2–oxo–2,3–dihidro–1H– benzo[d]imidazol–5–il)tieno[3,2–d]pirimidin–6–il)metil)amino)pirimidina–5–carboxamida (Composto 186)

[943] Etapa 89a: 5–Bromo–1H–benzo[d]imidazol–2(3H)–ona (Composto 0601–186)

[944] Uma mistura de 4–bromobenzeno–1,2–diamina (3.74 g, 20 mmoles), CDI (3.9 g, 24 mmoles) em 1,4–dioxano(20 mL) foi agitada por 1 h a 40°C. A mistura foi filtrada e lavada com éter de petróleo e diclorometano para obter o composto 0601–

186 (3.0 g, 70%) como um sólido branco. LCMS: 213 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06(m, 1 H), 7,08 (m, 1H), 10,77 (s, 2H).

[945] Etapa 89b: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol- 2(3H)-ona (Composto 0602-186)

[946] O composto do título 0602-186 foi preparado (340 mg, 21%) como um sólido amarelo a partir de 0601-186 (1.3 g, 6 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2.3 g, 9 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (490 mg, 0.6 mmol) e AcOK (1.8 g, 18 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 261 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 12H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

[947] Etapa 89c: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d] imidazol-5-il) tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-186)

[948] O composto do título 0603-186 foi preparado (214 mg, 68%) como um sólido branco a partir de 0504-54 (261 mg, 0.58 mmol), 0602-186 (197 mg, 0.75 mmol), $NaHCO_3$ (147 mg, 1.8 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (41 mg, 0.058 mmol) em tolueno (4 mL), etanol (2 mL) e água (0.5 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 547 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,28 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 2H), 10,71 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

[949] Etapa 89d: N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-

oxo-2,3-dihidro-1H-benzo [d]imidazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 186)

[950] O composto do título 186 foi preparado (75 mg, 36 %) como um sólido branco a partir de 0603-186 (214 mg, 0.40 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (20 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f. 272-275 °C. LCMS: 534 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 10,71 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

[951] Exemplo 90: Preparação de *N*-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxoindolin-

[952] 5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 194)

[953] Etapa 90a: 5-Bromoindolin-2-ona (Composto 0601-194)

[954] A uma mistura de 5-bromoindol-2,3-dione (2.25 g, 10 mmoles), etilenoglicol (45 mL) e hidrato de hidrazina (1.06 g, 21.10 mmol) foi adicionado KOH (1.68 g, 30 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 4 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e vertida em água gelada e a mistura foi ajustada para 1-2 com 12N ácido clorídrico e agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com água (5 mL) e seco para obter o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (metanol em diclorometano, 0.5% v/v) para dar 0601-194 (785 mg, 37%) como um sólido amarelo. LCMS: 214 $[M+1]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,51 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0,

2,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 10,49 (s, 1H).

[955] Etapa 90b: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (Composto 0602-194)

[956] O composto do título 0602-194 foi preparado (323 mg, 83%) como um sólido amarelo a partir de 0601-194 (317 mg, 1.5 mmol), bis(pinacolato)diboro (572 mg, 2.25 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (126 mg, 0.15 mmol) e AcOK (441 mg, 4.5 mmol) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 260 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 12H), 3,46 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 10,54 (s, 1H).

[957] Etapa 90c: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)tieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-194)

[958] O composto do título 0603-194 foi preparado (350 mg, 80%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (358 mg, 0.80 mmol), 0602-194 (207 mg, 0.80 mmol), Cs_2CO_3 (522 mg, 1.60 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (65 mg, 0.08 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (0.2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 546 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 10,59 (s, 1H).

[959] Etapa 90d: *N*-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)tieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 194)

[960] O composto do título 194 foi preparado (85 mg, 25%) como um sólido branco a partir de 0603-194 (350 mg, 0.64 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (7.5

mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 270 °C (decomposto). LCMS: 533 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ 3,24 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,76 (s, 2H), 10,52 (s, 1H).

[961] EXEMPLO 91: Preparação de N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 196)

[962] Etapa 91a: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Composto 0602-196)

[963] O composto do título 0602-196 foi preparado (400 mg, 30%) como um sólido amarelo a partir de 4-bromopirazol (1 g, 6.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.6 g, 10.2 mmoles), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (166 mg, 0.2 mmol) e AcOK (g, 20.4 mmoles) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0602-107 (Exemplo 34). LCMS: 195 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 12H), 7.93 (s, *2*H), 13.09 (s, 1H).

[964] Etapa 91b: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-196)

a. O composto do título 0603-196 foi preparado (150 mg, 47%) como um sólido amarelo a partir de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), 0602-196 (259 mg, 1.33 mmol), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.0 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.03 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1.3 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 481 $[M+1]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 13,07(s,1H),

[965] Etapa 91c: N-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 196). O composto do título 196 foi preparado (59 mg, 41%) como um sólido amarelo a partir de 0603-196 (150 mg, 0.31 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (8 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 214-217 °C. LCMS: 468 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 13,07 (s,1H).

[966] EXEMPLO 92: Preparação de *N*-hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1*H*-pirrol-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 197)

[967] Etapa 92a: 3-Bromo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol (Composto 0601-197)

[968] Uma solução *n*-BuLi em TF (2.5 M, 19.6 mL, 49 mmoles) foi adicionada a uma solução agitada de pirrol (3 g, 44.7 mmoles) em TF anidro (20 mL) a -78 °C em uma atmosfera de N_2. Em seguida, a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada a esta temperatura por 10 min. A mistura foi resfriada novamente para -78°C, e clorotriisopropilsilano (10.5 g, 44.7mmoles) foi adicionado gota a gota com agitação. Em seguida, a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por adicionais 30 min., diluída com água (200 mL), extraída com éter (200 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol bruto (11 g, 100%) como um óleo. LCMS: 224 $[M+1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (m, 18H), 1,40 (m 3H), 6,20 (m, 2H), 6,80 (m,

2H).

[969] A uma solução de 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol acima preparado (5.85 g, 26.2 mmoles) em TF (50 mL) foi adicionado NBS (4.66 g, 26.2 mmol) a -78°C e a mistura resultante foi agitada a -78°C por 2 h. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por adicional 1 h. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (petróleo) para dar o composto 0601-197 (6.8 g, 63%) como um óleo incolor. LCMS: 302 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (m, 18H), 1.47 (m 3H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H).

[970] Etapa 92b: Ácido 1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-ilborônico (Composto 0602-197)

[971] Uma solução *n*-BuLi em TF (2.5 M, 1.58 mL, 3.96 mmoles) foi adicionada a uma solução agitada de 0601-197 (1 g, 3.31 mmoles) em TF anidro (20 mL) a -78 °C em uma atmosfera de N_2. A mistura resultante foi agitada nesta temperatura por 30 min. À mistura foi adicionado trimetil borato (687 mg, 6.6mmoles) gota a gota. Em seguida, a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por adicional 1 h. A mistura foi diluída com água (200 mL), extraída com etil acetato (200 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4, concentrada para dar o composto bruto 0602-197 (280 mg, 32%) como um óleo que foi usado na etapa seguinte diretamente sem purificação adicional. LCMS: 268 $[M+1]^+$.

[972] Etapa 92c: Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(1*H*-pirrol-3-il)tieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-197)

[973] O composto do título 0603-197 foi preparado (260

mg, 81%) como um sólido amarelo de 0504-54 (300 mg, 0.67 mmol), 0602-197 (0.8 g), $NaHCO_3$ (168 mg, 2.0 mmoles), $(F_3P)_2PdCl_2$ (23 mg, 0.03 mmol) em tolueno (5 mL), etanol (3 mL) e água (1 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 480 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 11,07 (s, 1H).

[974] Etapa 92d: *N*-Hidróxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1*H*-pirrol-3-il)tieno [3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida (Composto 197)

[975] O composto do título 197 foi preparado (63 mg, 25%) como um sólido amarelo de 0603-197 (260 mg, 0.54 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (10 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 175-189 °C. LCMS: 467 $[M+1]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,30 (s,1H), 7,46 (s, 1H), 8,73 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

[976] Exemplo 93: Preparação de 2-((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]

[977] pirimidin-6-il)metilamino)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 211)

[978] Etapa 93a: Etil 2-((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)pirimidina-5-carboxilato (Composto 0603-211)

[979] O composto do título 0603-211 foi preparado (65 mg, 22%) como um sólido amarelo a partir de 0504-53 (256 mg, 0.59

mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)fenilamina (155 mg, 0.71 mmol), Cs_2CO_3 (577 mg, 1.77 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (48 mg, 0.06 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (0.2 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 0603-107 (Exemplo 34). LCMS: 492 $[M+1]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,83 (m, 3H).

[980] Etapa 93b: 2-((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metilamino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Composto 211)

[981] O composto do título 211 foi preparado (28 mg, 45%) como um sólido amarelo a partir de 0603-211 (65 mg, 0.13 mmol) e solução de hidroxilamina metanol recém-preparada (6 mL) usando um procedimento similar ao descrito para o composto 3 (Exemplo 1). p.f.: 217-223 °C. LCMS: 479 $[M+1]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 8,90 (m, 2H), 8,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

Ensaios Biológicos:

[982] Os seguintes ensaios são usados para determinar o IC_{50} de compostos da presente invenção, uma vez que identificam inibidores de PI3 quinases:

(a) Um ensaio in vitro que determina a capacidade de um composto de teste inibir PI3Kα.

[983] A atividade de PI3Kα foi medida usando ensaio de polarização de fluorescência.

[984] P13Kα, um complexo de p110α humano de comprimento

total recombinante marcado por histidina N-terminal e p85α humano de comprimento total recombinante não marcado foram co-expressos em um sistema de expressão celular Sf9 infectado por Baculovirus. (GenBank Accession Nº. para p110α, U79143; para p85α, XM_043865). As proteínas são purificadas por cromatografia de afinidade em uma etapa usando glutationa-agarose. Um ensaio de competição foi realizado para medir a quantidade de PIP3 gerado a partir de PIP2 na presença de PI3Kα recombinante purificado (p110α/p85α). PI3K α foi incubado com substrato de 10 μM PIP2 no tampão de reação (20 mM HEPES, f 7.5, 10 mM NaCl, 4 mM MgCl2, 2 mM DTT, 10 μM ATP e 1% DMSO) por 1 hora a 30°C. O produto de reação foi então misturado com uma proteína detectora de PIP3 e a sonda de PIP3 fluorescente. Os valores de polarização (mP) diminuem à medida que a sonda fluorescente que se liga ao detector de PIP3 é deslocada por PIP3 produzido por atividade enzimática e a quantidade de sonda fluorescente não ligada em uma mistura aumenta.O valor de graus de polimerização (mP) foi determinado usando leitor de microplaca com subtração de histórico.

(b) Um ensaio in vitro que determina a capacidade de um composto de teste inibir PI3Kβ.

[985] A atividade de PI3Kβ foi medida usando ensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida no tempo (TR-FRET) utilizando tecnologia de fluorescência resolvida de tempo homogêneo (HTRF). P13Kβ, um complexo de p110α humano de comprimento total recombinante marcado por histidina N-terminal e p85α humano de comprimento total recombinante não marcado foram co-expressos em um sistema de expressão celular Sf21 infectado por Baculovirus.

(GenBank Accession N°. para p110β, NM_006219; para p85α, XM_043865). As proteínas são purificadas por cromatografia de afinidade em uma etapa usando glutationa-agarose. Um ensaio de competição foi realizado para medir a quantidade de PIP3 gerado a partir de PIP2 na presença de PI3Kbeta recombinante purificado (p110β /p85α). PI3Kβ foi incubado com substrato de 10 μM PIP2 no tampão de reação (20 mM HEPES, f 7,5, 10 mM NaCl, 4 mM MgCl2, 2 mM DTT, 10 μM ATP e 1% DMSO) por 30 minutos a 30 °C. O produto de reação foi então misturado com uma proteína detectora de PIP3, anticorpo marcado por európio, sonda de PIP3 marcada por biotina e Streptavidina marcada por aloficocianina. Um complexo sensor é formado para gerar um sinal de TR-FRET estável. Esta intensidade de sinal diminui à medida que a sonda marcada por biotina que se liga ao detector de PIP3 é deslocada por PIP3 produzido por atividade enzimática e a quantidade de sonda de PIP3 marcada por biotina não ligada em uma mistura aumenta. O sinal de TF-FRET foi determinado usando leitor de microplaca com subtração de histórico.

(c) Um ensaio in vitro que determina a capacidade de um composto de teste inibir PI3Kδ.

[986] A atividade de PI3Kδ foi medida usando ensaio de polarização de fluorescência. PI3Kδ, um complexo de p110δ humano de comprimento total recombinante marcado por histidina N-terminal e p85α humano de comprimento total recombinante não marcado foram co-expressos em um sistema de expressão celular Sf9 infectado por Baculovirus. (GenBank Accession N°. para p110δ, NM_005026). As proteínas são purificadas por cromatografia de afinidade em uma etapa usando glutationa-agarose. Um ensaio de competição foi

realizado para medir a quantidade de PIP3 gerado a partir de PIP2 na presença de PI3Kδ recombinante purificado (p110δ/p85α). PI3Kδ foi incubado com substrato de 10 μM PIP2 no tampão de reação (20 mM HEPES, f 7.5, 10 mM NaCl, 4 mM MgCl2, 2 mM DTT, 10 μM ATP e 1% DMSO) por 1 hora a 30°C. O produto de reação foi então misturado com uma proteína detectora de PIP3 e a sonda de PIP3 fluorescente. Os valores de polarização (mP) diminuem à medida que a sonda fluorescente que se liga ao detector de PIP3 é deslocada por PIP3 produzido por atividade enzimática e a quantidade de sonda fluorescente não ligada em uma mistura aumenta. O valor de graus de polimerização (mP) foi determinado usando leitor de microplaca com subtração de histórico.

(d) Um ensaio in vitro que determina a capacidade de m composto de teste inibir PI3Kγ.

[987] A atividade de PI3Kγ foi medida usando ensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida no tempo (TR-FRET) utilizando tecnologia de fluorescência resolvida de tempo homogêneo (HTRF). PI3Kγ humano marcado por histidina N-terminal foi expresso em um sistema de expressão celular Sf9 infectado com Baculovírus (GenBank Accession AF327656). As proteínas são purificadas por cromatografia de afinidade em uma etapa usando glutationa-agarose. Um ensaio de competição foi realizado para medir a quantidade de PIP3 gerado a partir de PIP2 na presença de PI3Kγ recombinante purificado (p120γ). PI3Kγ (2 nM) foi incubado com substrato de 10 μM PIP2 no tampão de reação (20 mM HEPES, f 7.5, 10 mM NaCl, 4 mM MgCl2, 2 mM DTT, 10 μM ATP e 1% DMSO) por 30 minutos a 30 °C. O produto de reação foi então misturado com uma proteína detectora de

PIP3, anticorpo marcado por európio, sonda de PIP3 marcada por biotina e Streptavidina marcada por aloficocianina. Um complexo sensor é formado para gerar um sinal de TR-FRET estável. Esta intensidade de sinal diminui à medida que a sonda marcada por biotina que se liga ao detector de PIP3 é deslocada por PIP3 produzido por atividade enzimática e a quantidade de sonda de PIP3 marcada por biotina não ligada em uma mistura aumenta. O sinal de TF-FRET foi determinado usando leitor de microplaca com subtração de histórico.

(e) Um ensaio *in vitro* que determina a capacidade de um composto de teste inibir atividade enzimática de HDAC.

[988] A atividade inibitória de HDCA foi avaliada usando o sistema Biomol Color de Lys (AK-500, Biomol, Plymout Meeting, PA). Resumidamente, extratos nucleares de célula HeLa foram usados como fonte de HDACs. Diferente concentrações de compostos de teste foram diluídas em série em dimetilsulfóxido (DMSO) e adicionadas aos extratos nucleares de célula HeLa na presença de um substrato artificial colorimétrico. A condição de ensaio final continha50 mM Tris/Cl, f 8.0, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl and 1 mM $MgCl_2$. As reações foram realizadas em temperatura ambiente (25 °C) por 1 hora antes da adição do desenvolvedor para terminação. A atividade enzimática relativa foi medida no leitor de microplacas WALLAC Victor II 1420 como intensidade de fluorescência excitação: 350- 380 nm ; emissão: 440-460 nm). Os dados foram analizados usando GrafPad Prism (v4.0a) com ajuste de curva de dose-resposta sigmoidal para cálculo de IC50.

(f) Um ensaio *in vitro* que determina a capacidade de um composto de teste de inibir mTor serina/treonina proteína

quinase.

[989] A capacidade de compostos inibirem atividade de mTor foi medida usando ensaio de radioisótopo padrão para quinase. Resumidamente, mTor humano de comprimento total recombinante, FLAG-alvo (GenBank Accession N°. NM_004958) foi expresso usando sistema de expressão de baculovírus em células Sf21 e purificado usando coluna de afinidade de anticorpo. A enzima purificada foi incubada com fragmento c-terminal de p70s6K à medida que seu substrato na prsença de traçadores ATP.p33 ATP foram incluídos no ensaio para monitorar a atividade enzimática. A condição de ensaio final foi com 50 mM HEPES f 7.5, 1 mM EGTA, 0.01% Tween 20, 2 mg/ml de substrato, 3 mM Cloreto de Manganês e 70uM de ATP e foi realizado à temperatura ambiente por 40 minutos. A reação foi, então, parada pela adição de solução de ácido fosfórico 3%. 10 ul da reação foram manchados em um P30 filtermat e lavado três vezes por 5 minutos e 75 mM ácido fosfórico e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de cintilação. Diferentes concentrações de compostos foram adicionadas à reação para avaliar a atividade de compostos inibirem mTor quinase. IC50 foi calculado usando software Prism com ajuste de curva dose-resposta sigmoidal.

[990] A Tabela B a seguir lista compostos representativos da invenção e sua atividade em ensaios de HDAC, PI3K e m-TOR. Nestes ensaios, a seguinte classificação foi utilizada: I > 10 μM, 10 μM ≥ II ≥ 1 μM, 1 μM ≥ III ≥ 0.1 μM, e IV < 0.1 μM for IC_{50}.

TABELA B

Composto N.º	HDAC	PI3Kα	PI3Kβ	PI3Kγ	PI3Kδ	m-TOR
3	IV	I				
4	IV	I				
5	IV	I				
7	III	III				
8	IV	I				
9	IV	I				
11	II					
12	III	IV				
13	III	III				
14	IV	IV	IV	IV	III	II
15	IV	III				I
16	III	IV				II
18	IV	III				
19	IV	III				
20	IV	III				
30	III	I				
31	III	I				
32	III	I				
34	III	I				
35	IV	I				
36	IV	I				
41	IV	III				
42	IV	II				
43	IV	II				II
44	III	IV				
45	I	IV				
46	II	III				
48	IV	IV				
49	III	IV				
50	IV	IV				
51	III	IV				
53	IV	IV	IV	IV	IV	
54	IV	IV	IV	IV	IV	
60	IV	I				
61	IV	I				
62	IV	I				
63	IV	I				
65	IV	III				
66	IV	III				
67	IV	III				
68	IV	III				
69	IV	IV				II
70	IV	IV				III

71	IV	III				
73	IV	III				
74	IV	III				
75	III	IV				
76	IV	IV				
78	IV	III				
79	IV	IV				
80	III	IV				
81	II	IV				
83	II	III				
84	IV	IV				
85	IV	III				
86	IV	IV	IV			
87	IV	IV				II
88	III	IV				
89	IV	IV				II
90	IV	IV				
91	IV	IV				
92	IV	IV				
93	III	III				
94	IV	IV				
95	III	IV				
96	IV	IV				
97	IV	IV				
98	IV	IV				
99	IV	IV				III
101	I	III				III
102	III	III				III
103	IV	III				
104	III	IV				
105	III	I				
106	II	IV				
107	IV	II				
108	IV	II				
109	IV	IV				III
110	IV	IV				IV
112	IV	IV				
114	IV	III				
115	IV	IV				IV
116	IV	IV				IV
117	IV	IV				II
119	IV	IV				
120	IV	IV				III
121	IV	IV				II
122	IV	IV				

124	IV	IV				
125	IV	IV				
129	IV	I				
130	IV	III				
131	IV	I				
132	IV	IV				IV
133	IV	III				
134	IV	III				
135	IV	III				
136		I				I
137	IV	II				
138	IV	IV				IV
139	IV	III				
140	IV	III				
141	IV	III				
142	IV	III				III
143	IV	III				
144	IV	II				
146	IV	I				
147	IV	I				
148	IV	I				
149	IV	I				
150	IV	IV				IV
151	IV	I				
152	IV	I				
153	IV	I				
154	IV	I				
155	IV	I				
156	IV	III				
157	IV	IV				IV
158	IV	I				
159	IV	II				
160	IV	I				
161	IV	III				
162	IV	II				
163	IV	III				
164	IV	IV				
165	IV	I				
166	IV	I				
167	IV	III				
168	IV	II				
176	IV	III				
177	IV	I				
178	IV	I				I
181	IV	II				I

182	IV	II				
183	IV	I				I
184	IV	II				III
186	IV	I				
187	IV	IV				
191	IV					
192	IV	III				
193	IV	I				
194	IV	I				
196	IV	III				
197	IV	IV				
199	IV	IV				
200	IV	I				
201	IV	III				
202	IV	III				
203	III	III				
204	III	III				
206	IV	III				
207	IV	III				
209	IV	I				
210	III	III				
211	IV	III				
214	IV					
215	IV	III				

Ensaio de Proliferação Celular:

[991] Linhagens de células de câncer foram plated em 5.000 a 10.000 por cavidade em placas de fundo plano de 96 cavidades com várias concentrações de compostos. As células foram incubadas com compostos por 72 horas na presença de 0,5% de soro de bovino fetal. Inibição do crescimento foi alacançada por ensaio de teor de adenosina trifosfato (ATP), utilizando kit Perkin Elmer ATPlite. ATPlite é um sistema de monitoramento de ATP baseado em luciferase firefly. Resumidamente, 25µl de solução de lise de células de mamíferos foram adicionados a 50µl de meio de cultura vermelho-livre de fenol por cavidade para lisar as células e estabilizar o ATP. 25µl de solução de substrato foram, então, adicionados à cavidade e, subsequentemente, a luminescência

foi medida.

[992] A Tabela C a seguir lista compostos representativos da invenção e sua atividade antiproliferativa em ensaios baseados em células. Nestes ensaios, a seguinte classificação foi utilizada: I > 10 μM, 10 μM ≥ II ≥ 1 μM, 1 μM ≥ III ≥ 0.1 μM, e IV < 0.1 μM for IC_{50}.

TABELA C

Composto N.º	HCT-118	BT-474	Sk-Mel-28	H1993
53	III	IV	III	III
54	IV	IV	IV	IV
69	IV	IV	IV	IV
70	IV	IV	IV	IV
75	III	III	III	III
76	III	III	III	III
86	III	III	II	
87	III	II	III	II
90	IV	III		II
91	II	II		I
92	IV	IV	III	
99	I	III	III	I
109	IV	IV		IV
110	IV	IV	IV	IV
115	IV	IV	IV	IV
116	IV	IV	IV	IV
117	IV	IV	IV	IV
125	IV	IV	III	III
132	IV	IV	IV	IV
138	IV	IV	IV	IV
150	IV	IV	IV	IV

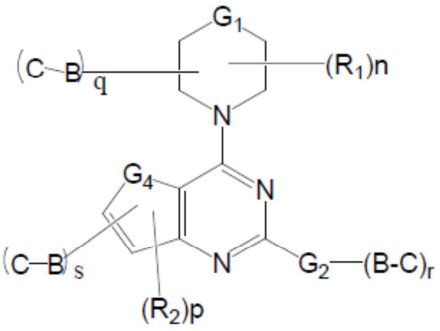
[993] A literatura de patente e científia mencionada neste documento estabelece o conhecimento que está disponível àqueles versados na técnica. Todas as patentes dos Estados Unidos e pedidos de patente dos Estados Unidos publicados ou não publicados citados neste documento são incorpordaos por referência. Todas as patentes e pedidos de patentes internacionais publicados citados neste documento são por meio deste incorporados por referência. Todas as outras

referências, documentos, manuscritos e literatura científica publicadas citadas neste documento são por meio desta incorpordas por referência.

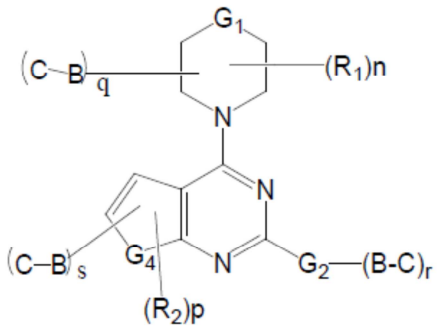
[994] Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referências às modalidades preferidas das mesmas, será compreendido por aqueles versados na técnica que várias alterações na forma e nos detalhes podem ser feitas sem se afastar do escopo da invenção englobado pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

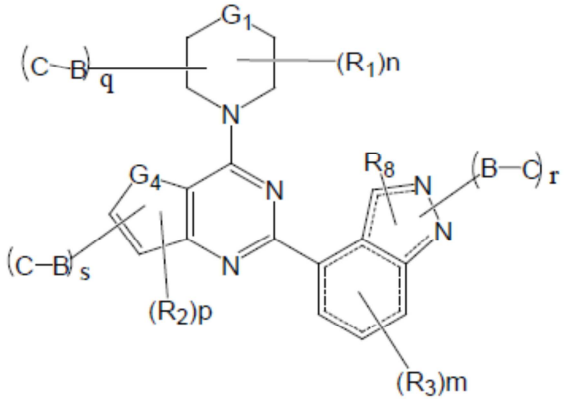
1. Composto inibidor de fosfoinositida 3-quinase, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula (IV), (V), (VI) ou (VII);



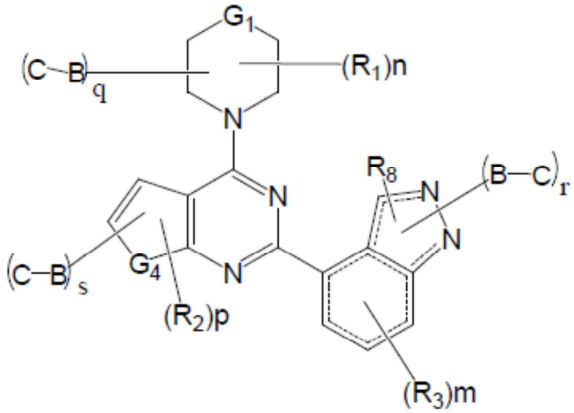
(Fórmula IV)



(Fórmula V)



(Fórmula VI)



(Fórmula VII),

ou sais farmaceuticamente aceitéveis do mesmo,

onde

⋯⋯ representa uma ligação simples ou dupla;

B é alquil de cadeia linear ou ramificada, alquenil, alquinil, arilalquila, arilaquenila, arialquinila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, heterociclilaquila, heterociclilalquenila,

heterociclilalquinila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alquilarilalquila, alquilarilalquenila, alquilarilalquinila, alquenilarilalquila, alquenilarilalquenila, alquenilarilalquinila, alquinilarilalquila, alquinilarilalquenila, alquinilarilalquinila, alquilheteroarilalquil, alquilheteroarilalqueniila, alqueilheteroarilalquinila, alquenilheteroarilalquila, alquenilheteroarilalquenila, alquenilheteroarilalquinila, alquinilheteroarilalquila, alquinilheteroarilalquenila, alquinilheteroarilalquinila, alquilheterociclilalquila, alquilheterociclilalquenila, alquilheterociclilalquinila, alquenilheterociclilalquila, alquenilheterociclilalquenila, alquenilheterociclilalquenila, alquinilheterociclilalquila, alquinilheterociclialquenila, alquenilheterociclilaquinila, alquinilheterociclilalquila, alquinilheterociclilalquenila, alquinilheterociclilalquinila, alquilarila, alquenilarila, alquinilarila, alquilheteroarila, alquenilheteroarila, ou alquinilheteroarila, no qual um ou mais metilenos podem ser interrompidos ou terminados por O, S, S(O), SO_2, $N(R_8)$, C(O), arila, heteroarila, ou heterocíclico;

s é 1;

q e r são cada 0;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0, 1 ou 2;

G_1 é CHR_1, S, O, NR_{10} ou $NS(O)_2R_{10}$;

G_2 é aril substituído ou não substituído, heteroaril substituído ou não substituído;

cada R_1 e R_2 é idependentemente selecionado de hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3,

CN, NO_2, sulfonil, acil, alifático, arila, heteroaril e heterocíclico;

cada R_8 é idependentemente hidrogênio, acil, ou alifático;

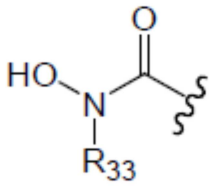
R_{10} é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, sulfonil, acil, alifático, aril, arila, heteroarila, e heterocíclico;

m é 0, 1, 2 ou 3;

G_4 é S ou O;

cada R_3 é independentemente selecionado a partir de hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, sulfonil, acil, alifático, alifático substituído, aril, heteroaril, e heterocíclico; e

C é



onde R_{33} é selecionado de alquila C_1–C_8, com a provisão de que

cada grupo alifático é independentemente um alquil C_1–C_{10}, alquenil C_2–C_{10}, alquinil C_2–C_{10}, cicloalquil C_3–C_{12} ou grupo cicloalquenila C_3–C_{12};

cada grupo alquil é independentemente um grupo alquil C_1–C_{10} linear ou ramificado;

cada grupo cicloalquila sendo independentemente um grupo cicloalquila C_3–C_{12};

cada grupo cicloalquenila sendo independentemente um cicloalquenila C_3–C_{12};

cada grupo alcoxi sendo independene um grupo alcoxi C_1–C_{10};

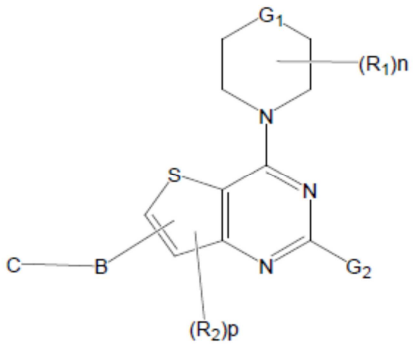
cada grupo alquenila sendo independentemente um grupo alquenila C_2–C_{10} linear ou ramificado;

cada grupo alquinila sendo independentemente um grupo alquinila C_2–C_{10} linear ou ramificado;
cada grupo arila sendo independentemente fenila, naftila, tetrahidronaftila, indanila ou brupo bifenila;
cada grupo acila é um grupo carbonil independentemente substituído com hidrogênio, alquil, cicloalquila parcialmente saturado ou completamente saturado, heterocíclico parcialmente saturado ou completamente saturado, arila, ou heteroarila;
cada grupo heteroarila sendo independentemente um grupo hetromonocíclico de 3 a 6 membros insaturado contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, um grupo heterociclila condensado insaturado contendo 1 a 5 átomos de nitrogênio, um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros insaturados contendo um átomo de oxigênio, um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros insaturado contendo um átomo de enxofre; um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros insaturado contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio; um grupo heterociclila condensado insaturado contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio; um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros insaturado contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio; ou um grupo heterociclila condensado insaturado contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio;
cada grupo heterociclila ou heterocíclico sendo independentemente um grupo heteromonociclico de 3 a 6 membros saturado contendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio, um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros saturado contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio; ou um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros saturados contendo 1 a 2

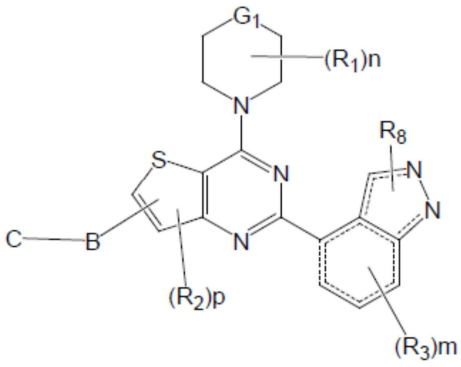
átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, cada um dos quai sendo opcionalmente fundido a um arila ou anel cicloalquila C_3–C_8; e

cada grupo substituído inclui um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de halo, alquil, alquenil, alquinil, aril, heterociclil, tiol, alquitio, ariltio, alquiltioalquil, ariltioalquil, alquilsulfonil, alquilsulfonil, alquilsulfonilalquil, arilsulfonilalquil, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, alcoxicarbonila, haloalquila, amono, trifluorometil, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquil, arilaminoalquil, aminoalquilamino, hidroxi, alcoxialquila, carboxialquila, alcoxicarbonilalquil, aminocarbonilalquil, acil, aralcoxicarbonil, ácido carboxílico, ácido sulfônico, sulfonil, ácido fosfônico, arila, heteroarila, e heterocíclico.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula (XIV) ou (XVI):



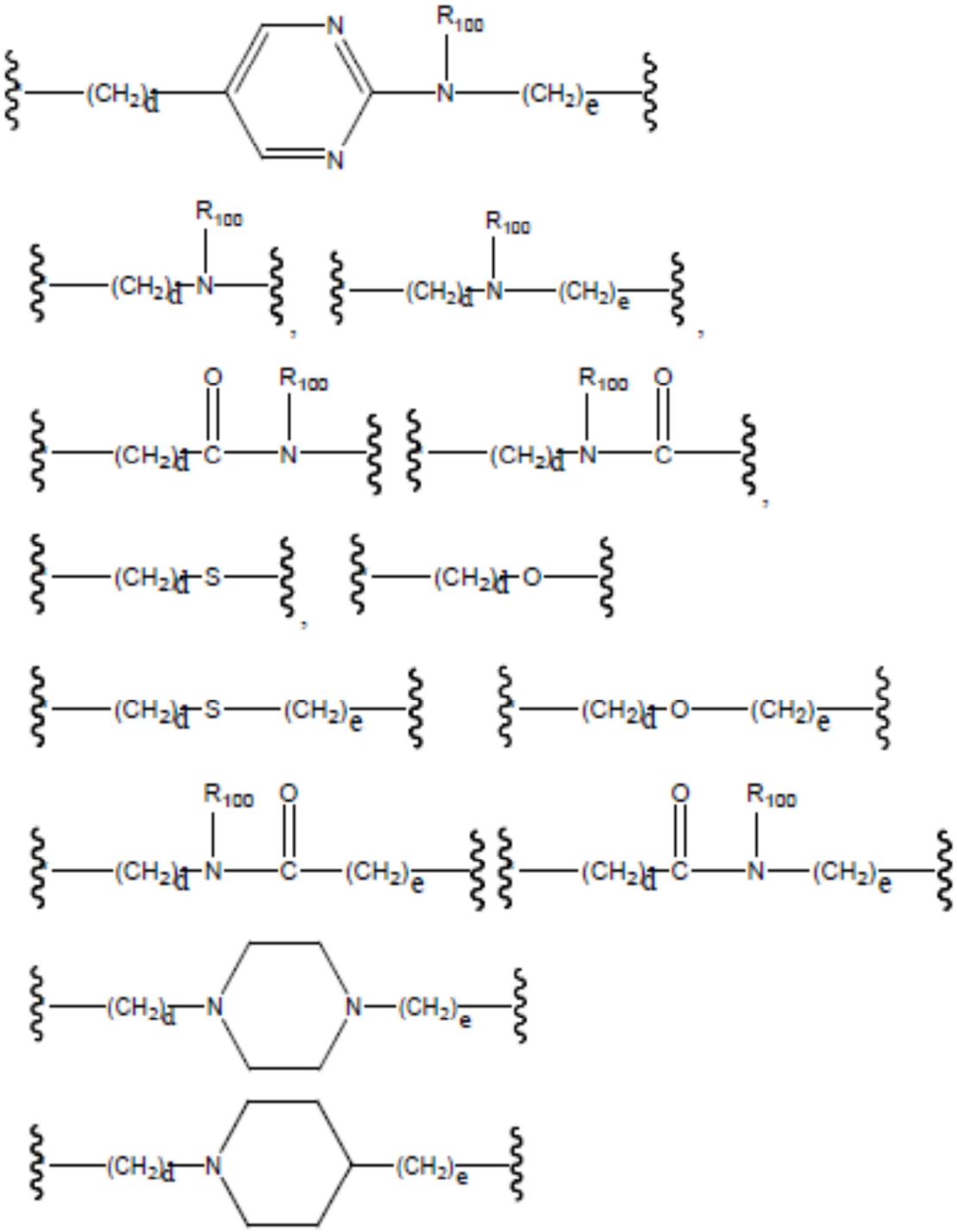
(Fórmula XIV)

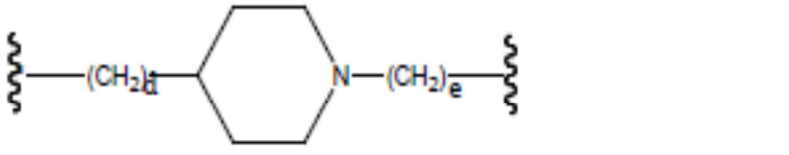


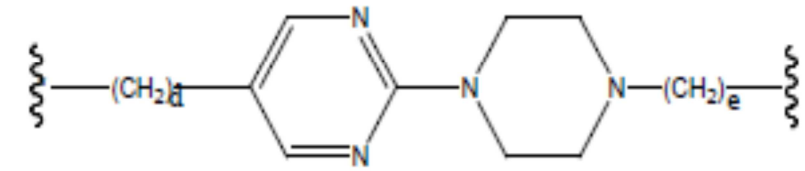
(Fórmula XVI)

onde G_1, G_2, n, m, p, B, C, R_1, R_2, e R_8 são conforme definidos na reivindicação 1.

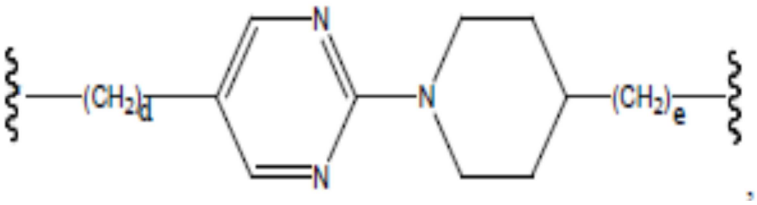
3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de B ser selecionado de:







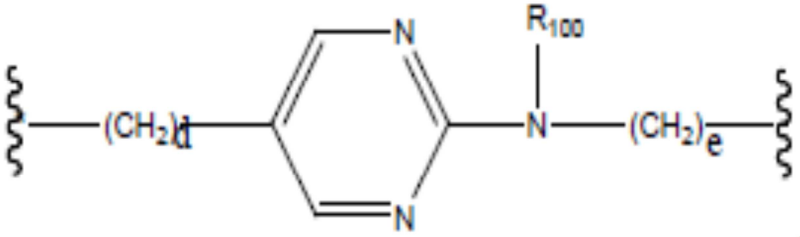
, OU



,

onde d e e são independentemente 0 a 8; e R_{100} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila C_1–C_8, alquenil C_2–C_8, alquinil C_2–C_8 e cicloalquil C_3–C_8.

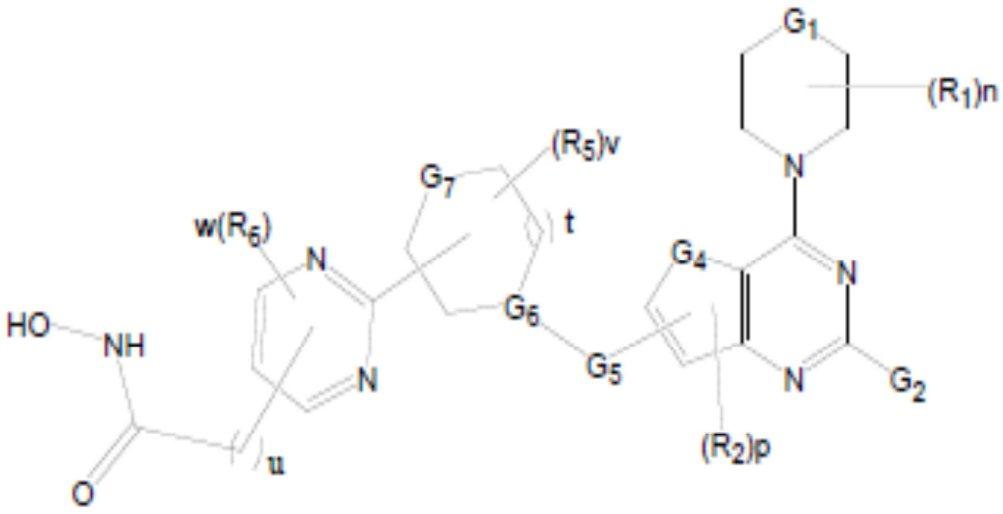
4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de B ser



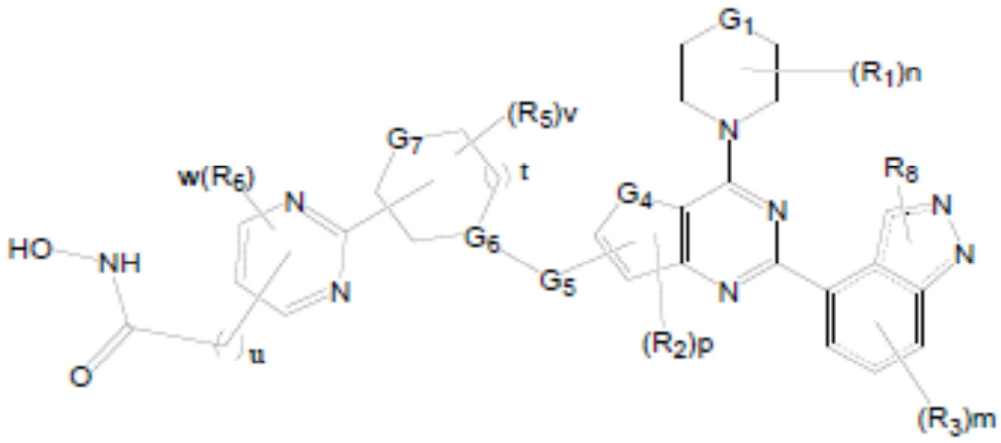
,

onde R100 é hidrogênio ou metila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula XXII ou XXIII:



Fórmula XXII



Fórmula XXIII

onde G_1, G_2, n, p, R_1, R_2, R_3, R_8 são conforme definidos na reivindicação 1;

t, v e w são independentemente 0, 1, 2 ou 3;

u é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

m é 0, 1, 2 ou 3;

G_4 é S ou O;

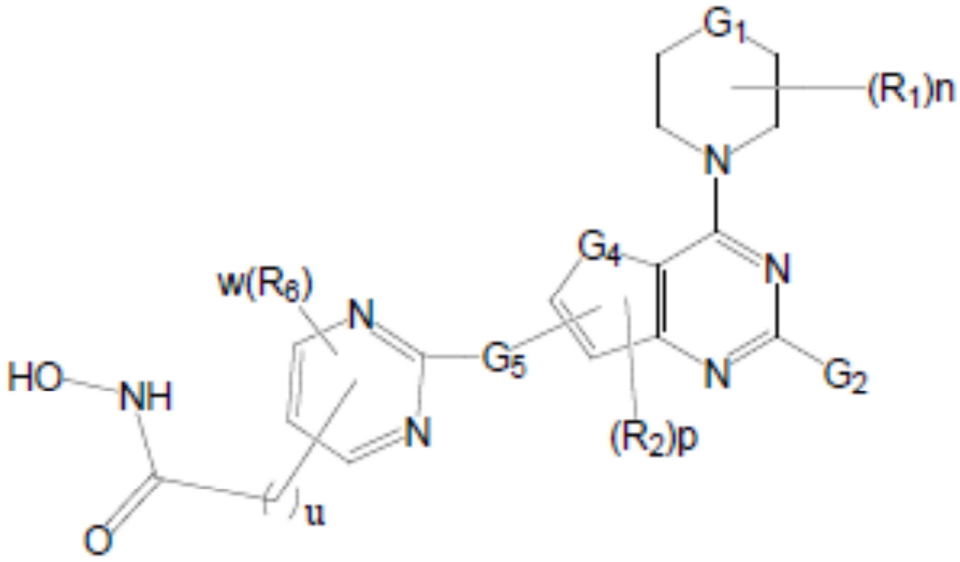
G_5 está ausente, alquil C_1–C_8 ou um alquil C_1–C_8 interrompido por um ou mais O, S, S(O), SO_2, N(R_8), C(O);

G_6 é CR_1 ou N;

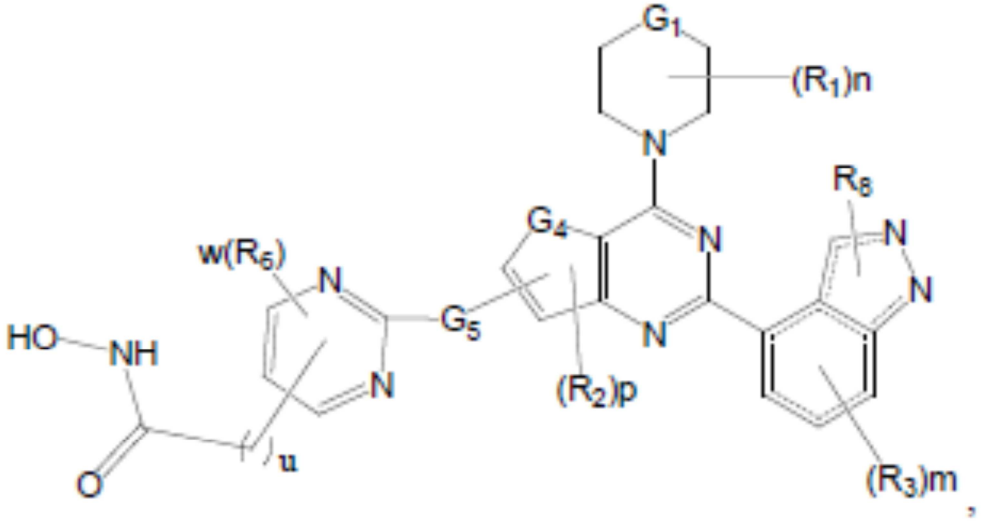
G_7 é $-CHR_1$, $-NR_8$, S ou O; e

R_5 e R_6 são independentemente selecionados de hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, acil, alifático, aril, heteroaril e heterocíclico.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula XXIV ou XXV:



(Fórmula XXIV)



(Fórmula XXV)

onde G_1, G_2, n, p, R_1, R_2 e R_8 são conforme definidos na

reivindicação 1;

w e m são cada um independentemente 0, 1, 2 ou 3;

u é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

G_4 é S ou O;

G_5 está ausente, alquil C_1–C_8 ou um alquil C_1–C_8 interrompido por um ou mais O, S, S(O), SO_2, N(R_8), C(O);

cada R_3 é selecionado de hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído; e

cada R_6 é selecionado de ausente, hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, acil, alifático, alifático substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula XXIV, na qual:

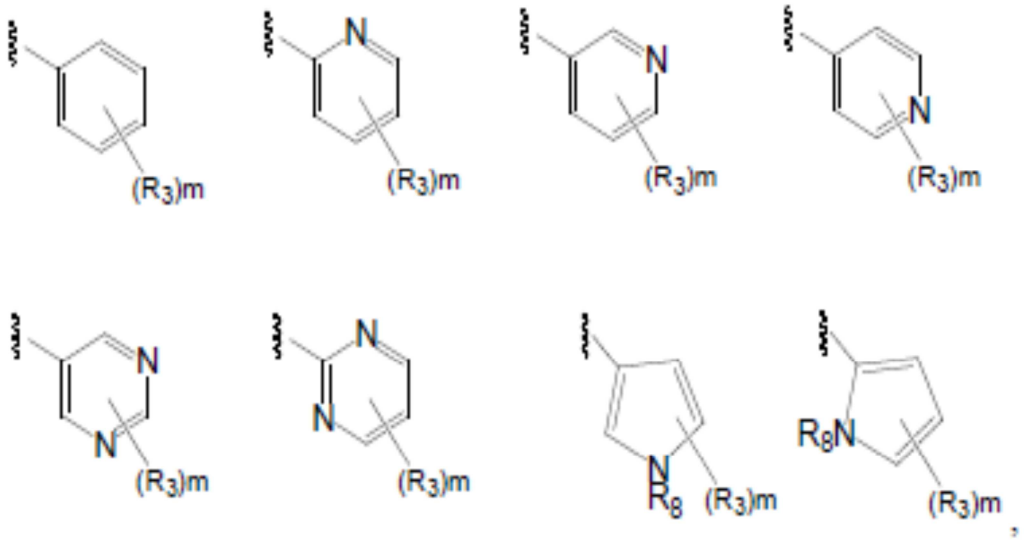
G_1 é O;

G_2 é opcionalmente fenil substituído, piridil, pirimidil, indazolil, pirrolil ou benzimidazolil;

G_5 é –N(R_8)–C_1–C_4–alquila; e

U é 0.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de G_2 ser selecionado do grupo abaixo:

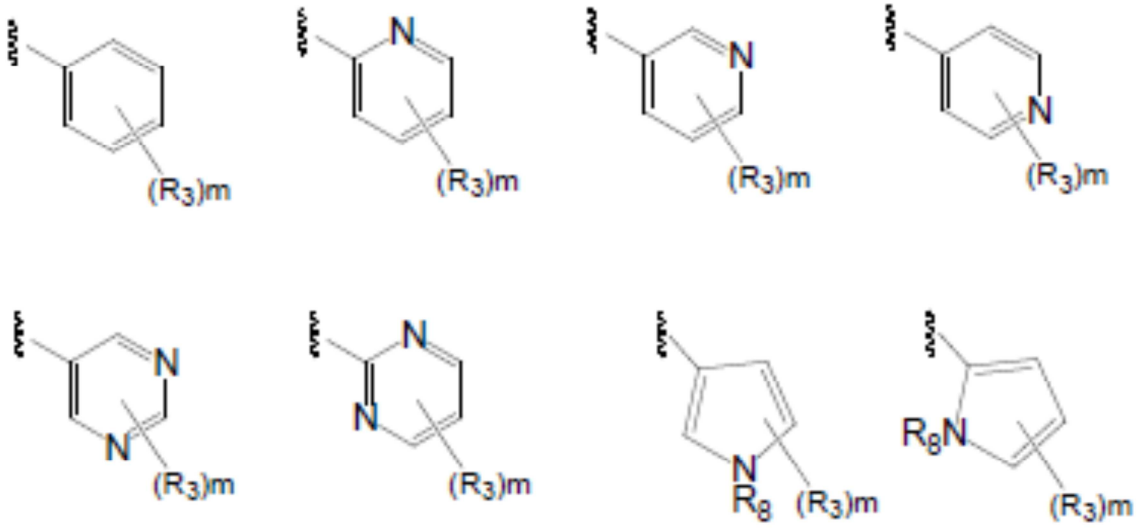


onde R_3 é selecionado de hidroxila, amino, halogênio, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3, CN, NO_2, acil, alifático, aril, heteroaril e heterocíclico;

m é 0, 1, 2 ou 3; e

R_8 é independentemente hidrogênio, acila ou alifático.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de G_2 ser selecionado do grupo abaixo:

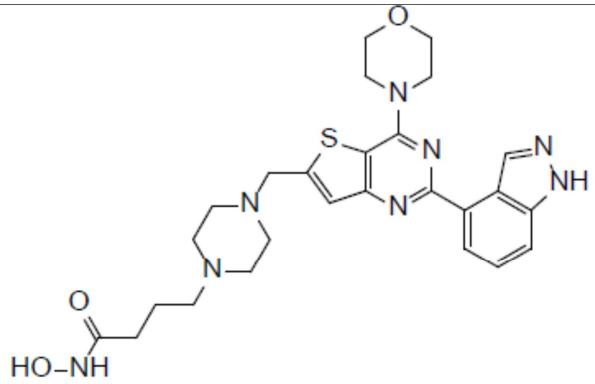
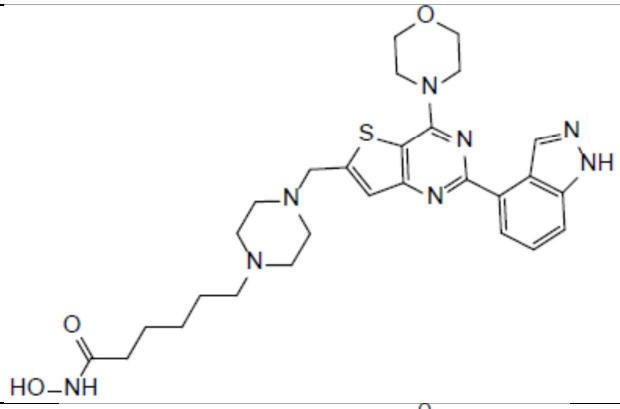
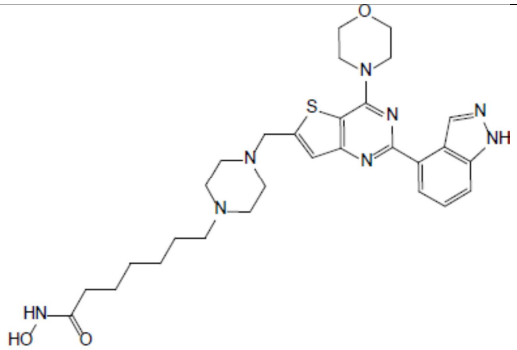


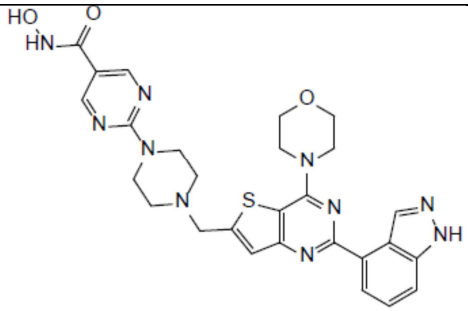
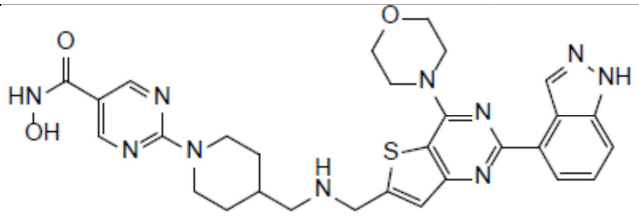
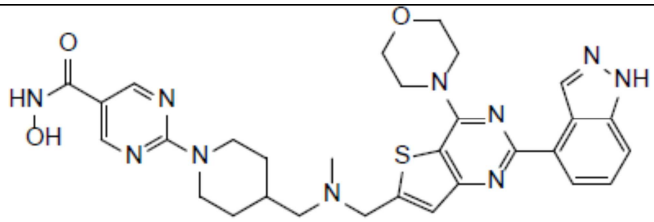
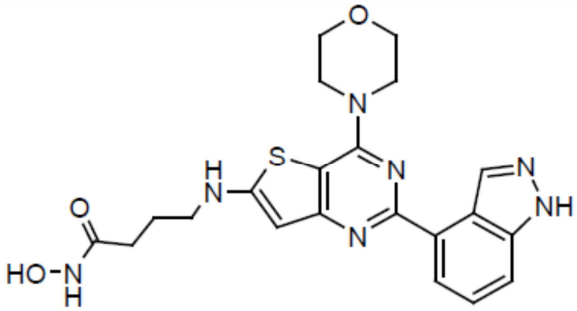
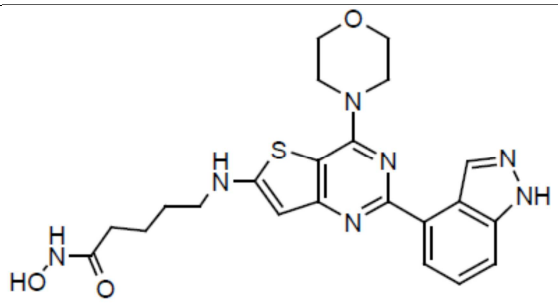
onde m é 1 e R_3 ser selecionado a partir do grupo consistindo

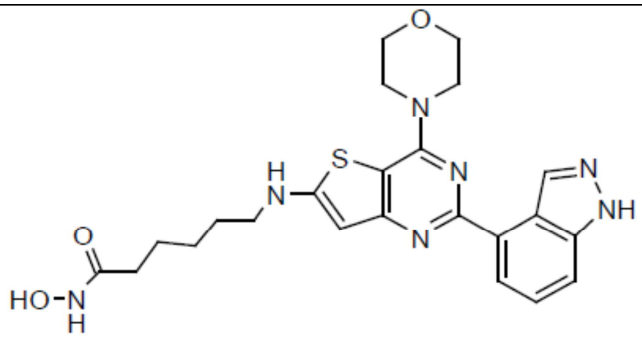
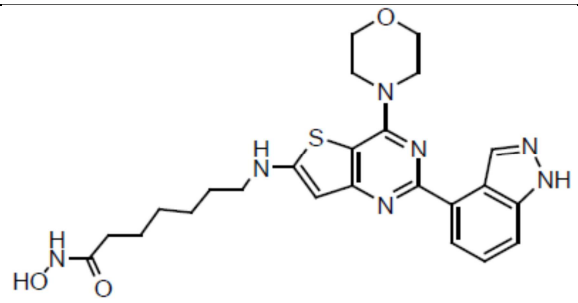
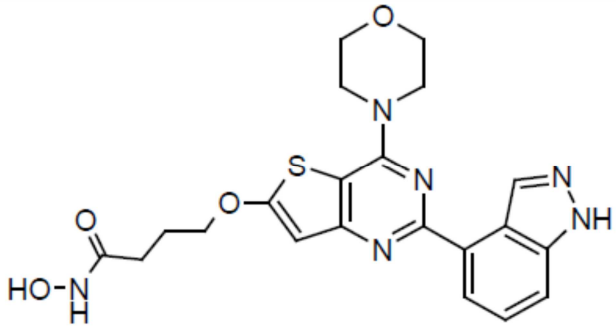
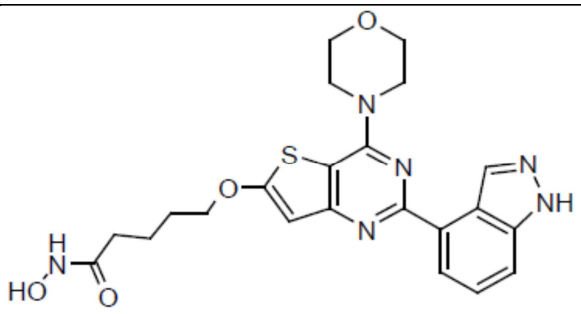
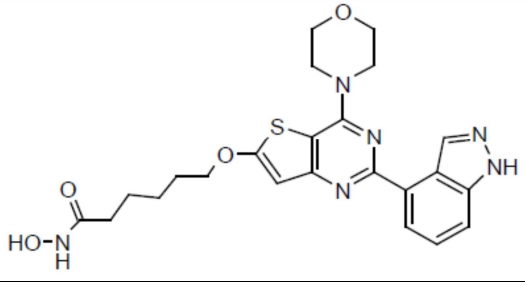
de hidróxi, hidroximetil, amino, acilamino, acetilamino e metilamino.

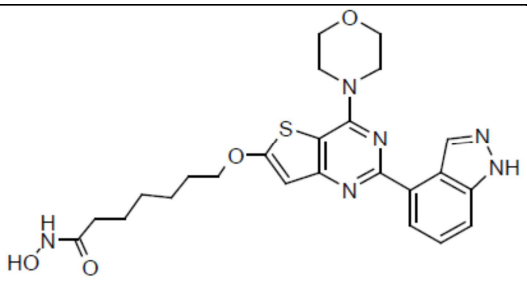
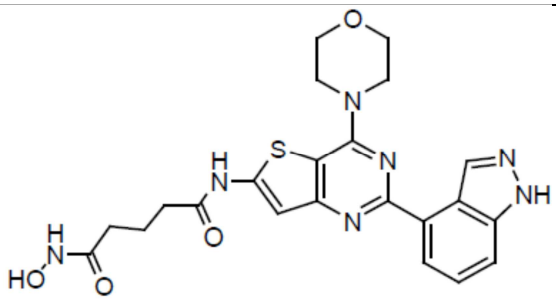
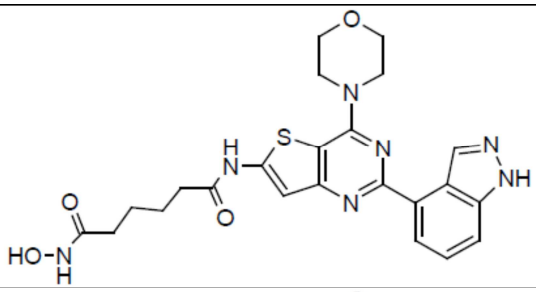
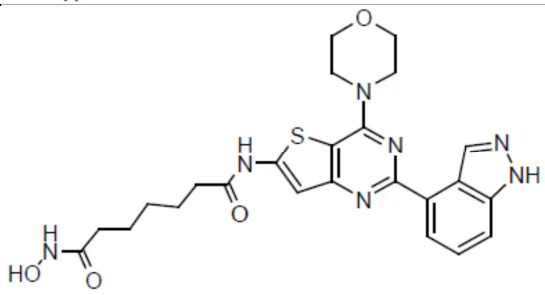
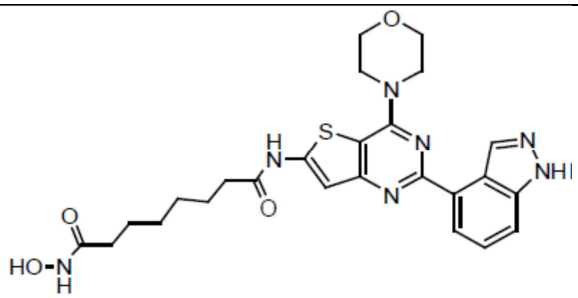
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado dos compostos delineados na Tabela A ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

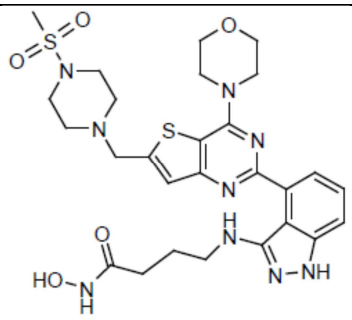
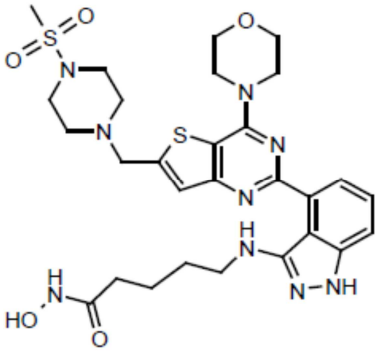
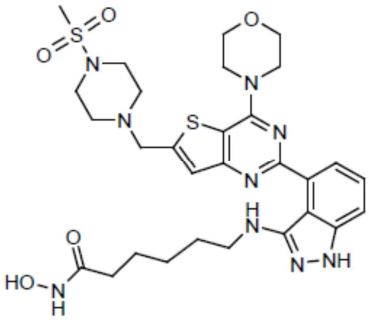
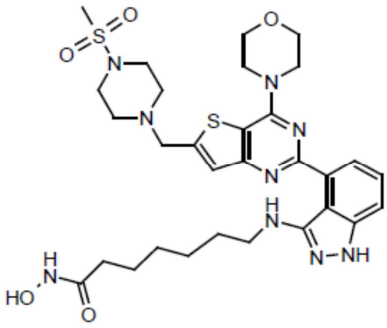
Tabela A

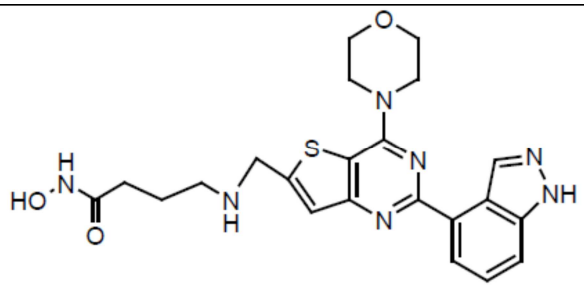
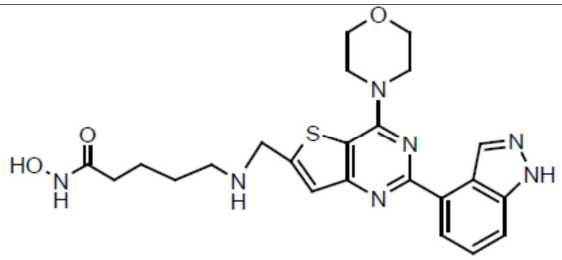
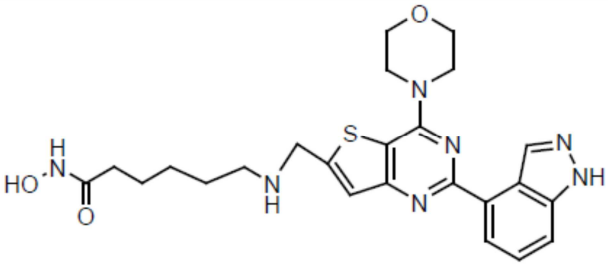
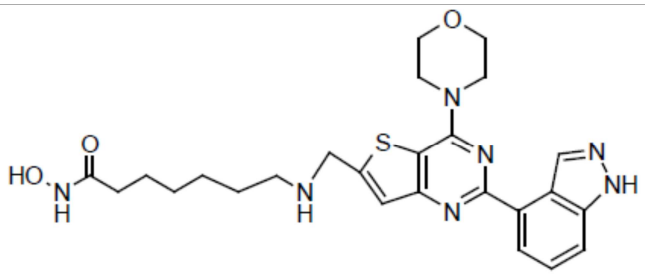
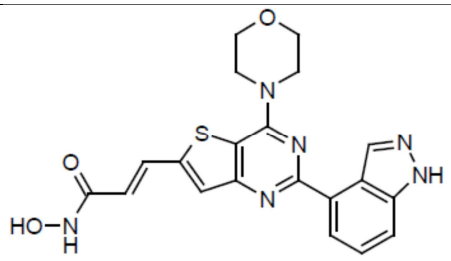
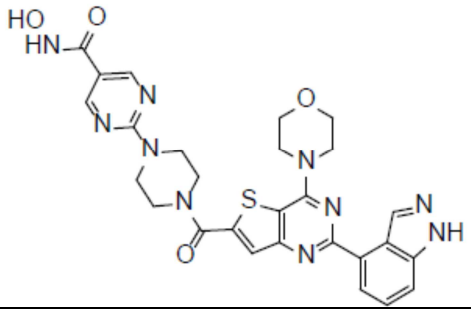
Composto N.º	Estrutura
10	
12	
13	

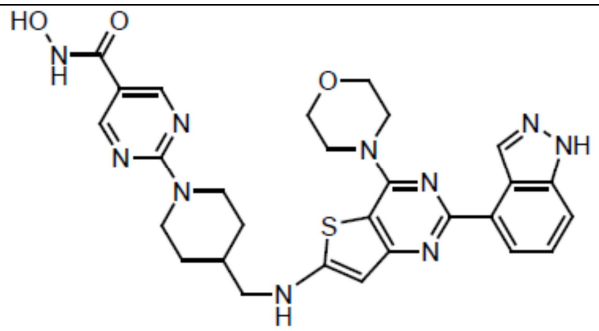
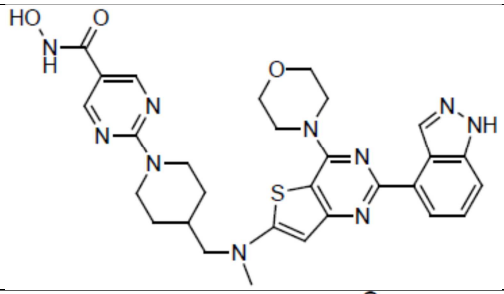
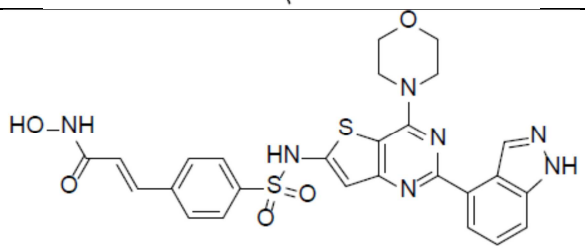
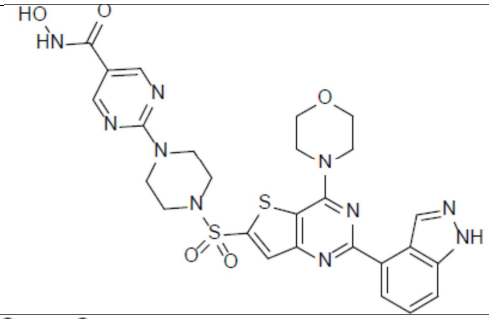
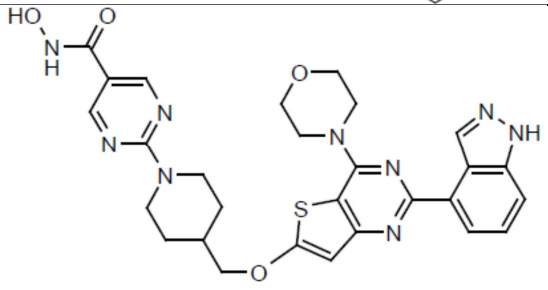
14	
15	
16	
17	
18	

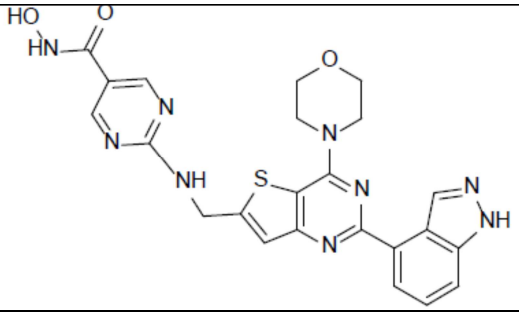
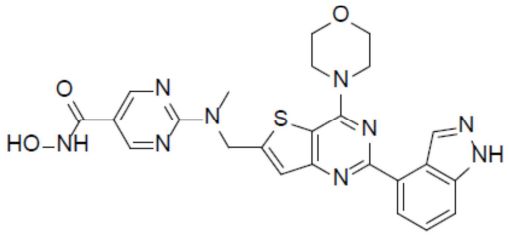
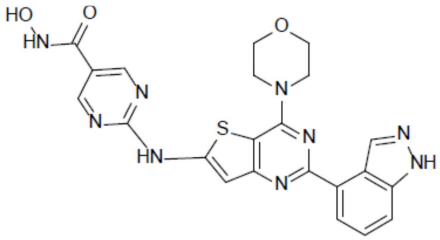
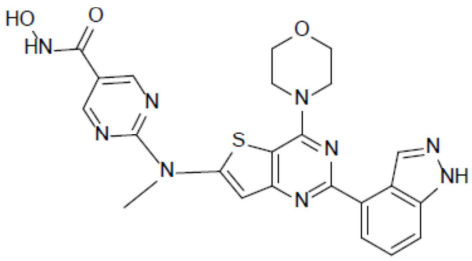
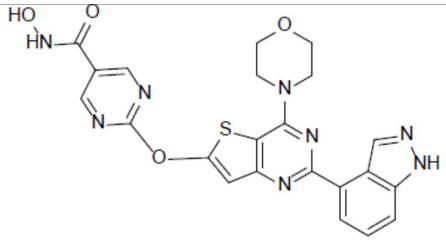
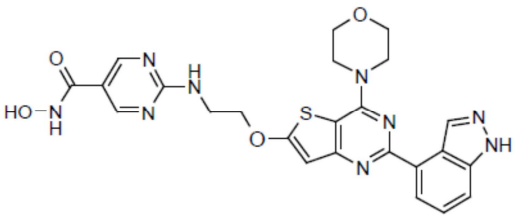
19	
20	
21	
22	
23	

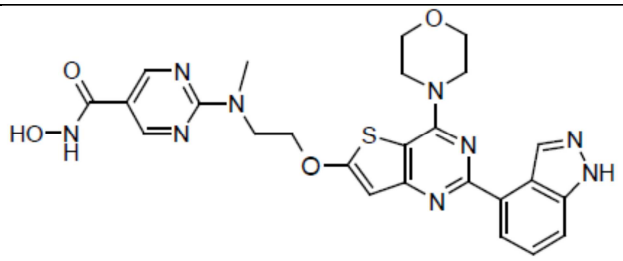
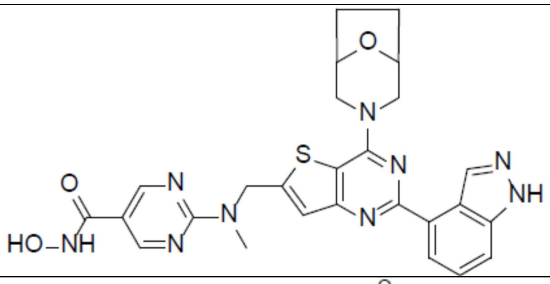
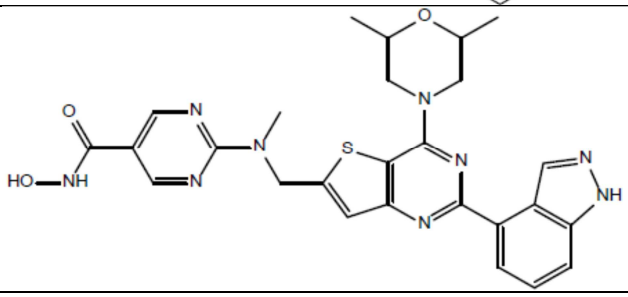
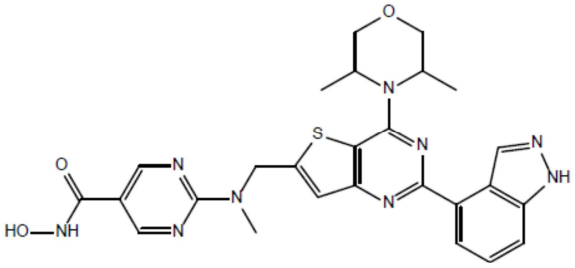
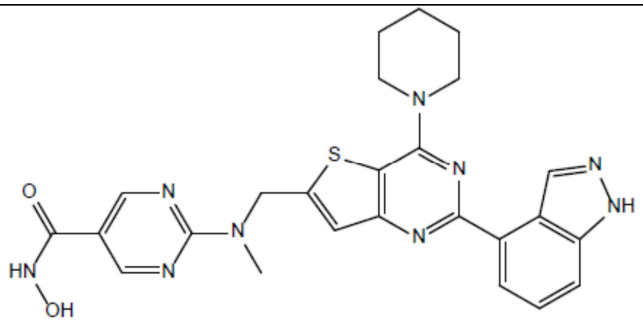
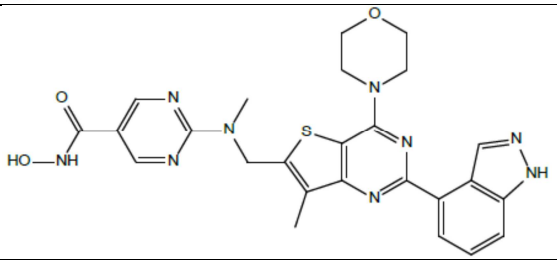
24	
25	
26	
27	
28	

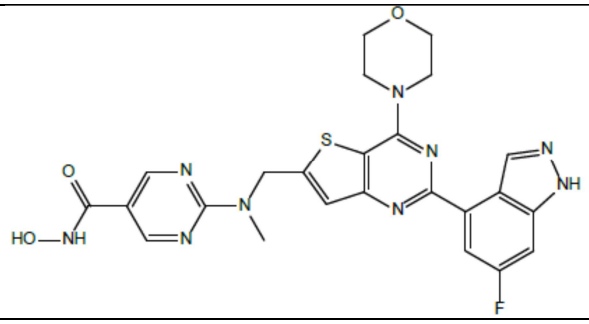
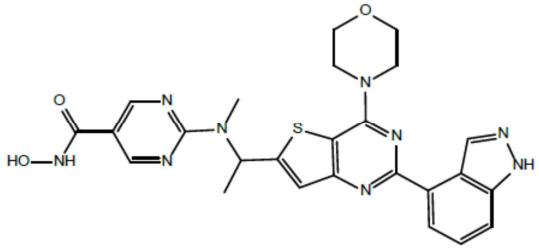
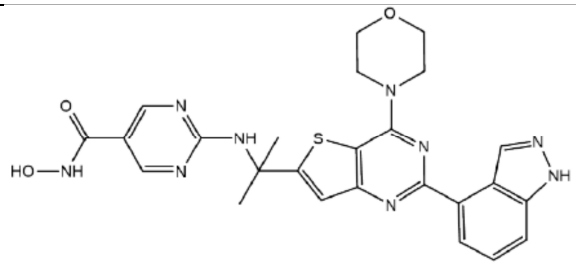
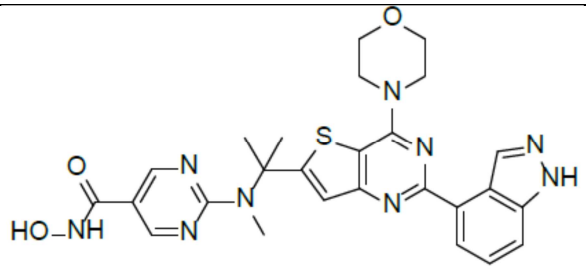
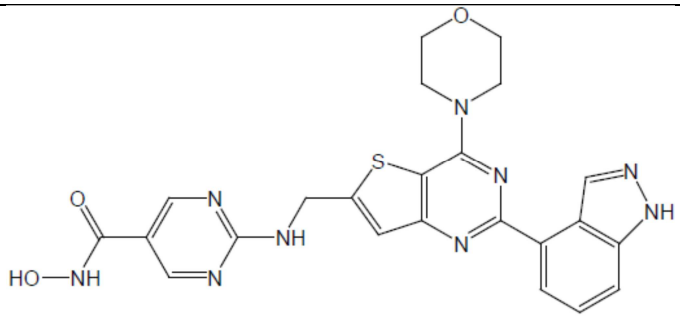
37	
38	
39	
40	

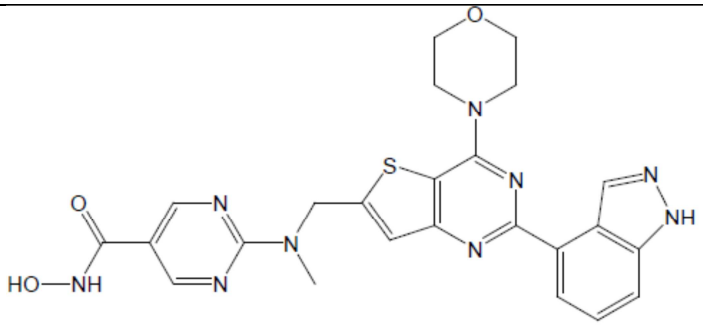
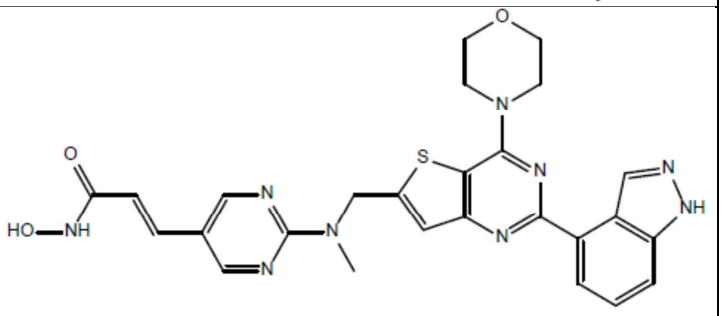
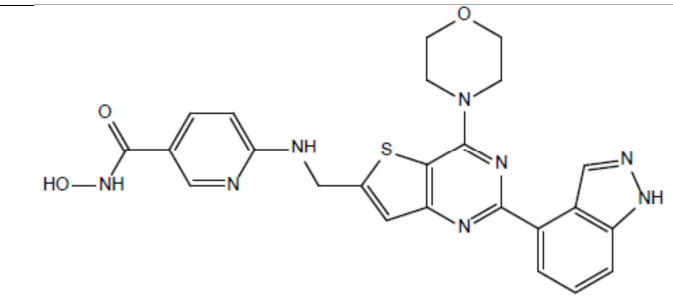
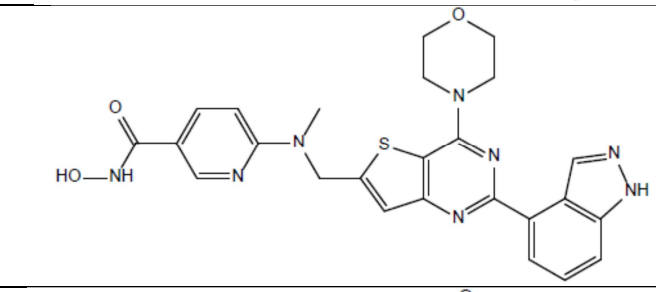
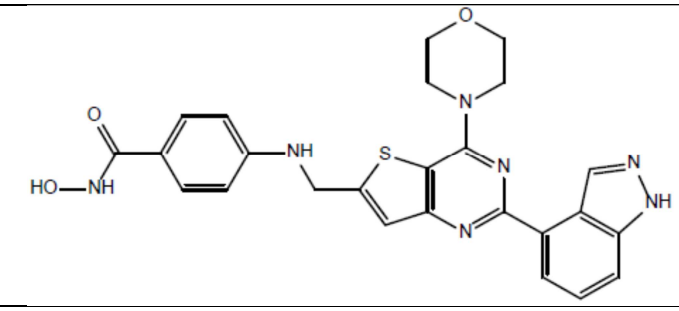
41	
42	
43	
44	
46	
47	

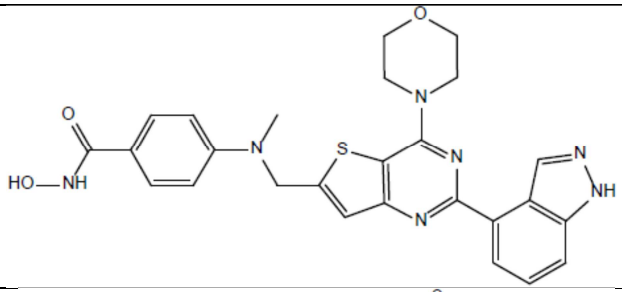
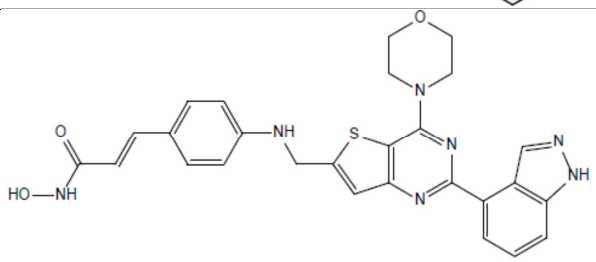
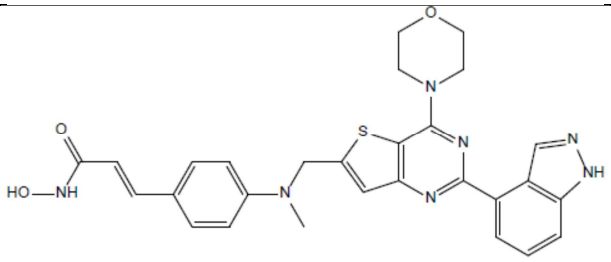
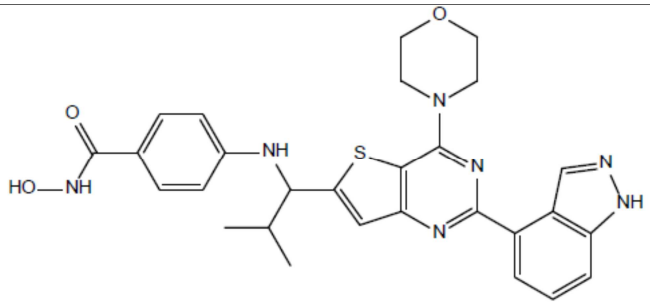
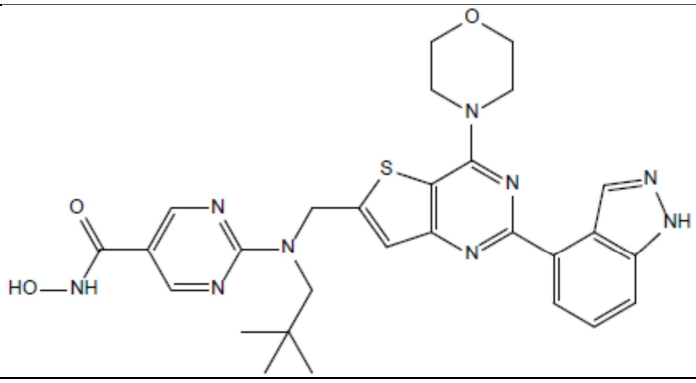
48	
49	
50	
51	
52	

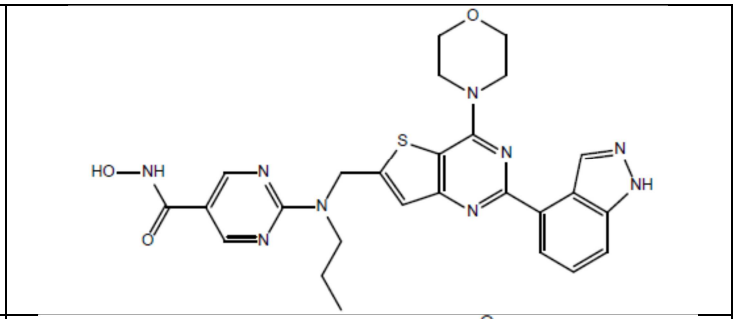
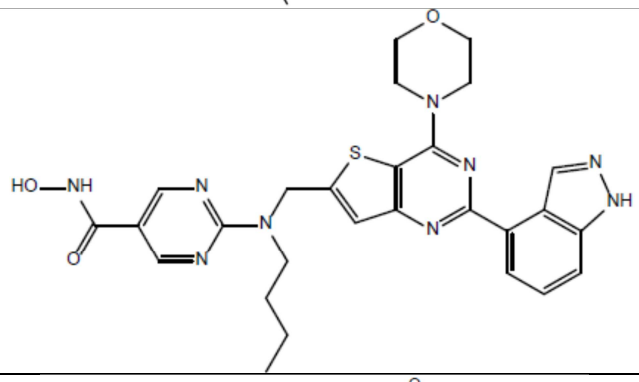
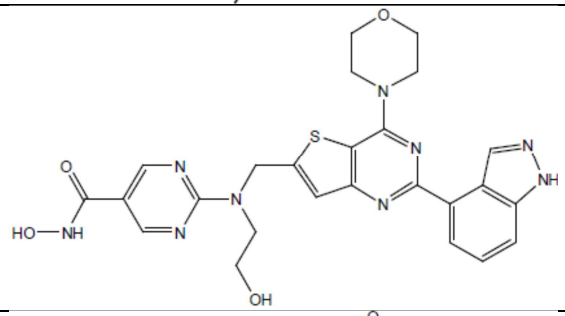
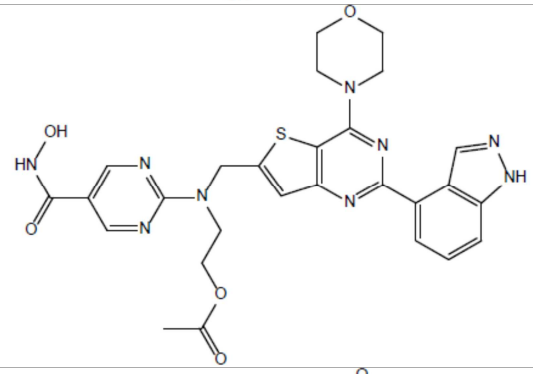
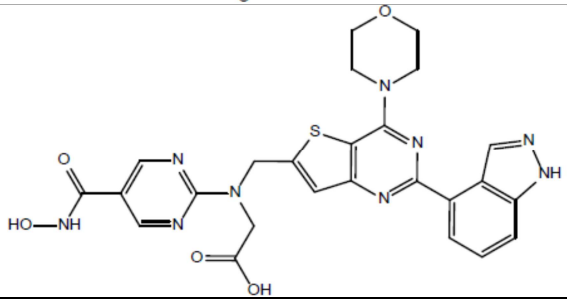
53	
54	
55	
56	
57	
58	

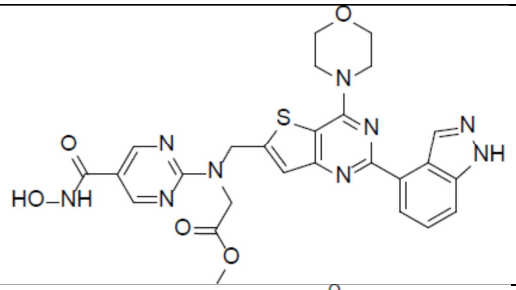
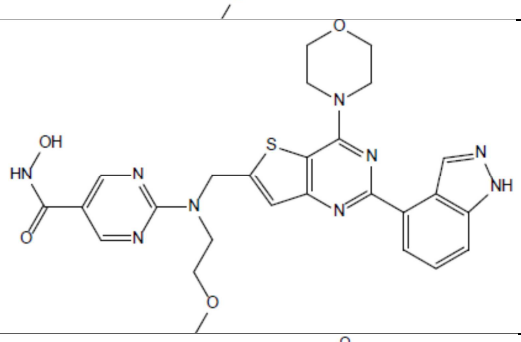
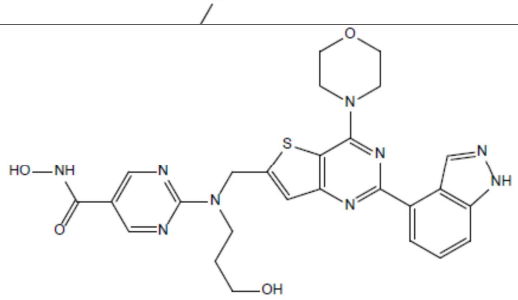
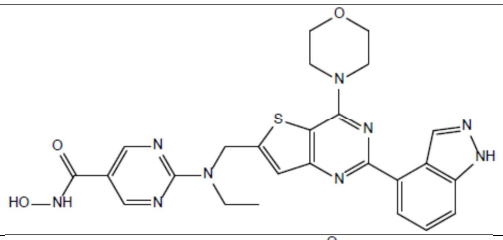
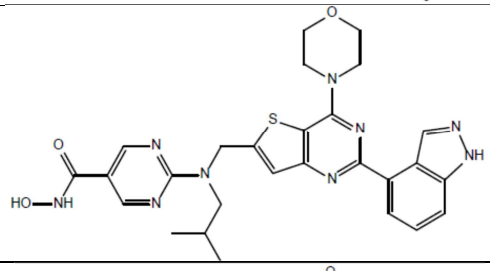
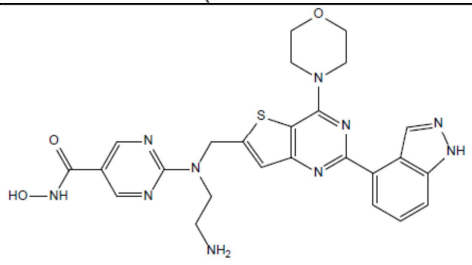
59	
64	
65	
66	
67	
68	

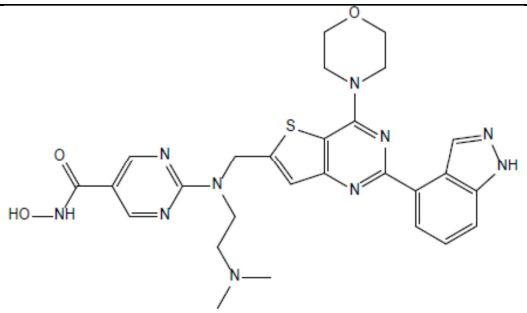
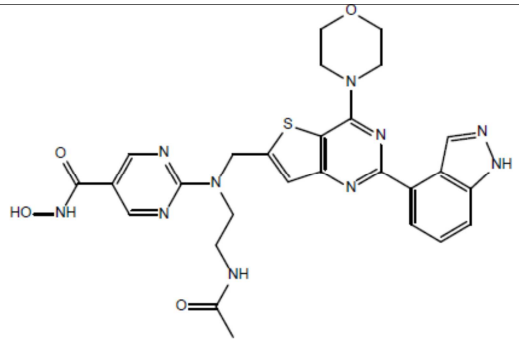
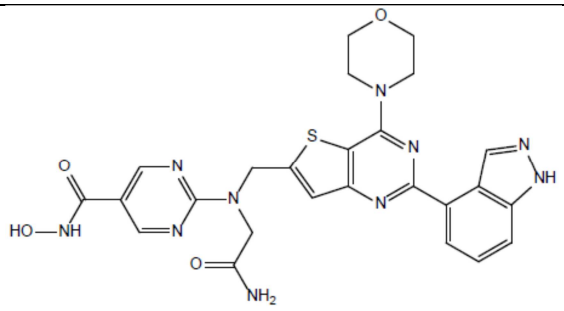
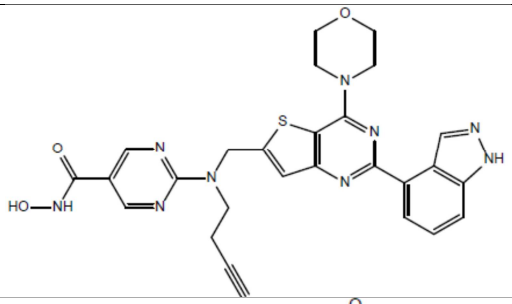
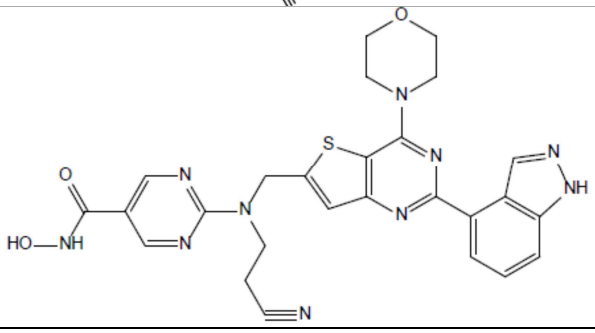
69	
70	
71	
72	
73	

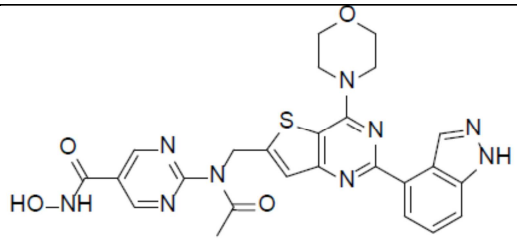
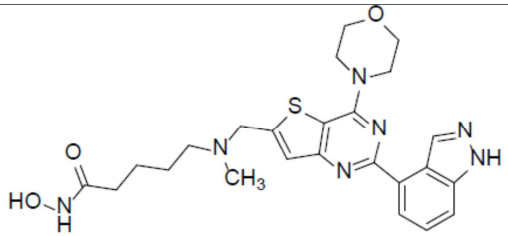
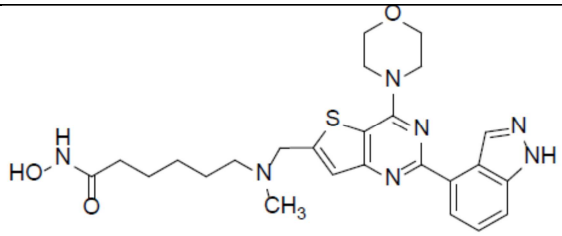
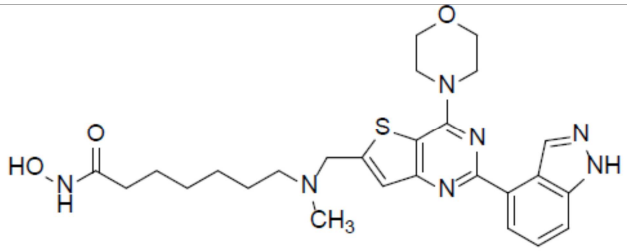
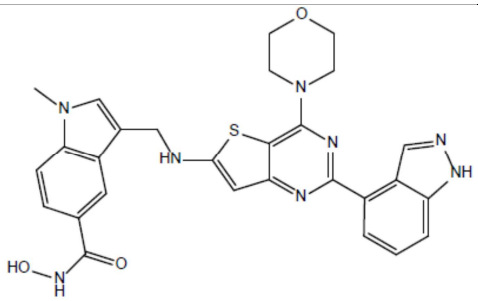
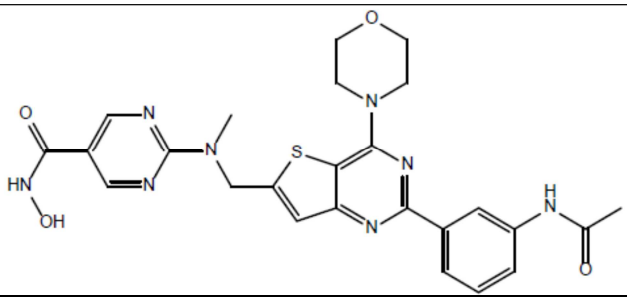
74	
75	
76	
77	
78	

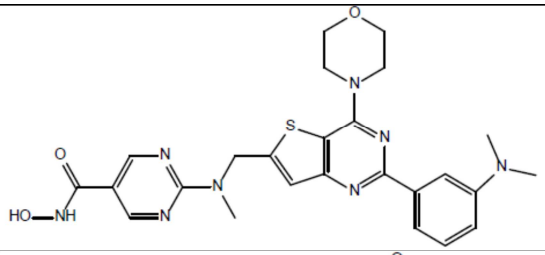
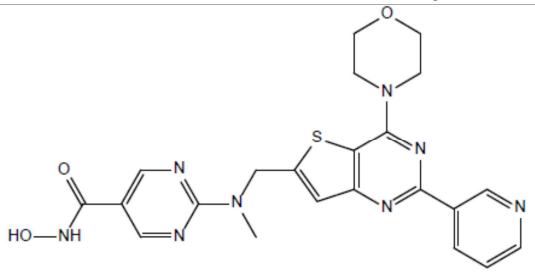
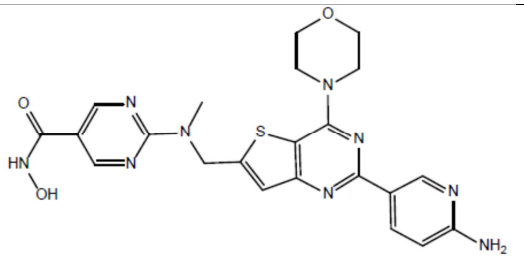
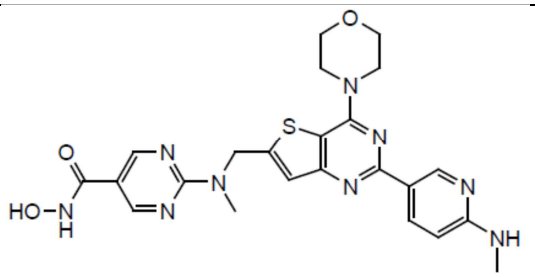
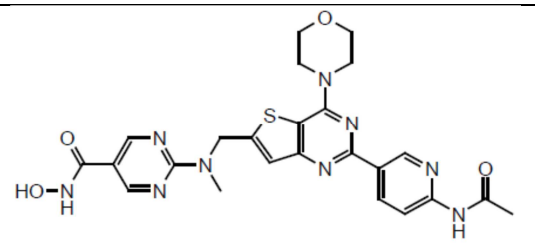
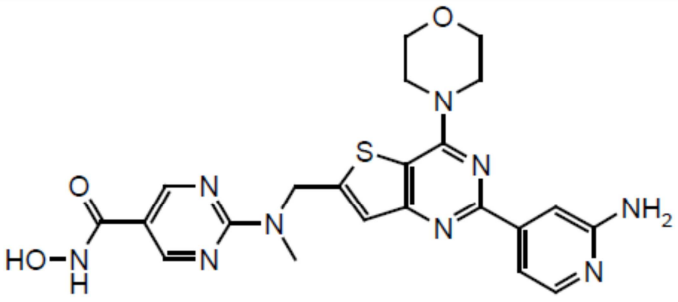
79	
80	
81	
82	
83	

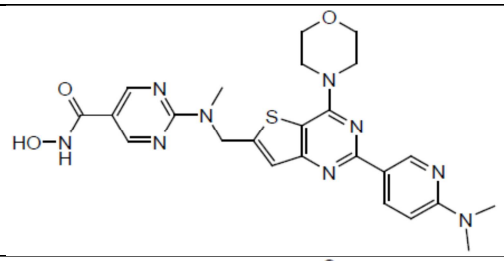
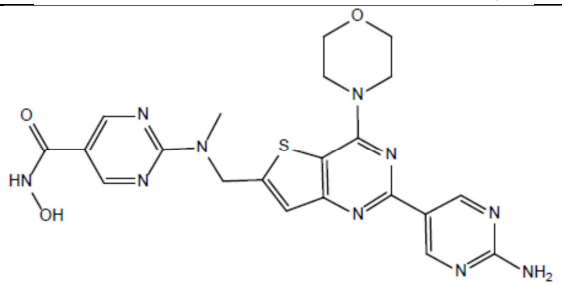
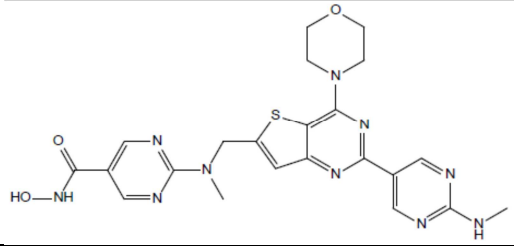
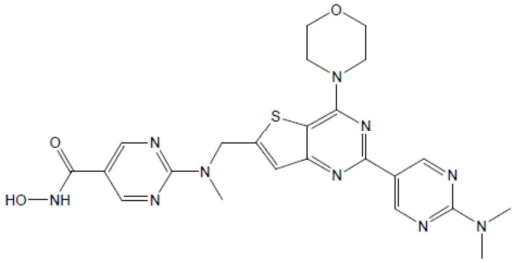
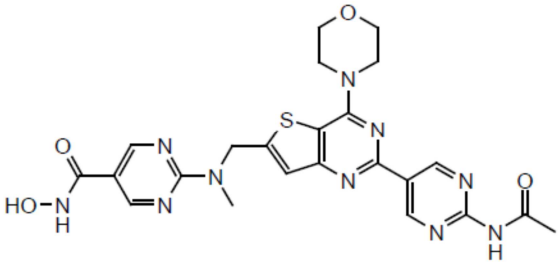
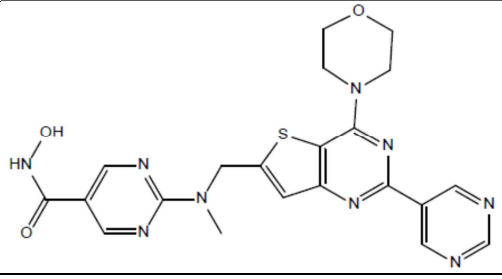
84	
85	
86	
87	
88	

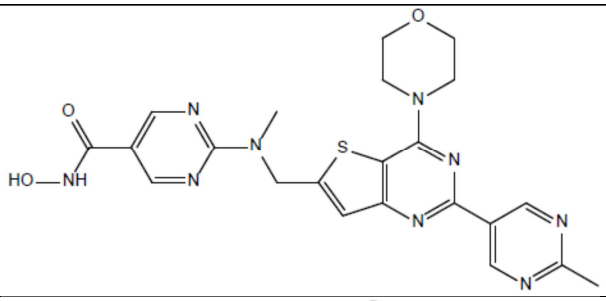
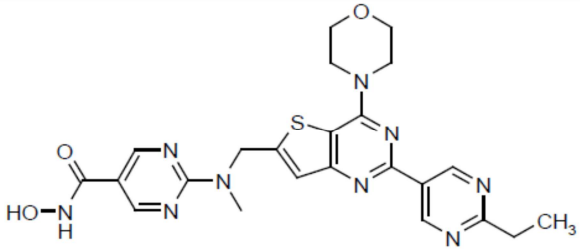
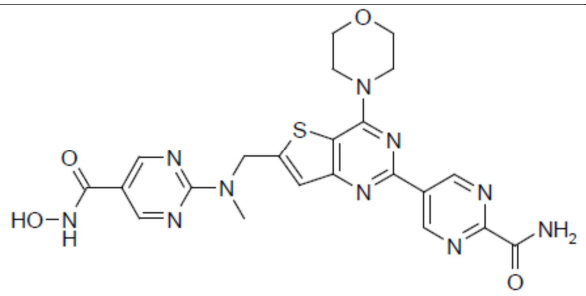
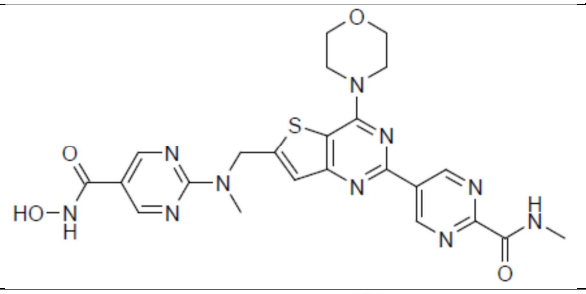
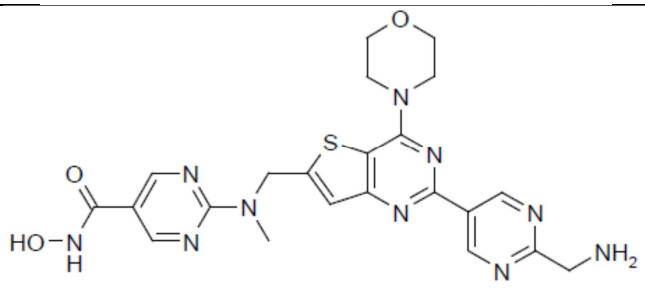
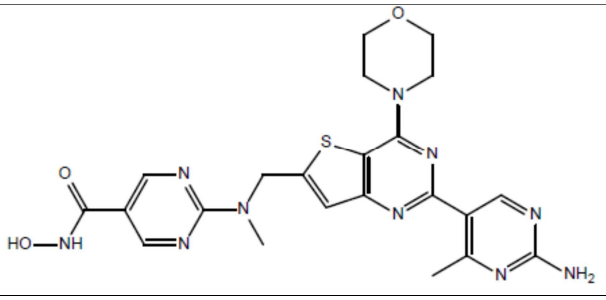
89	
90	
91	
92	
93	
94	

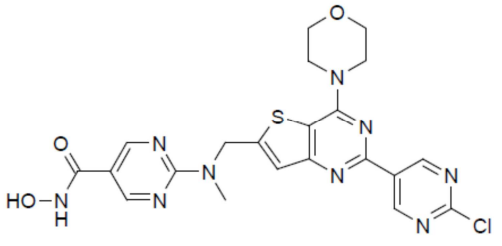
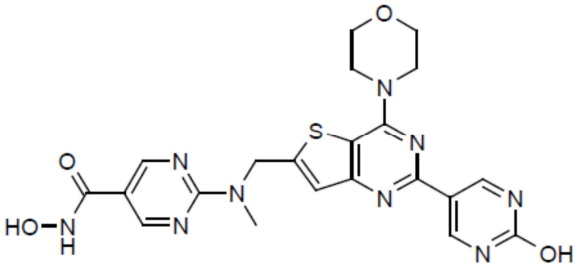
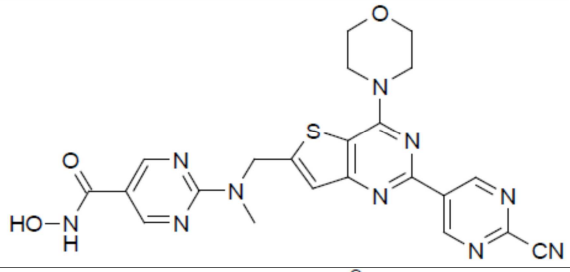
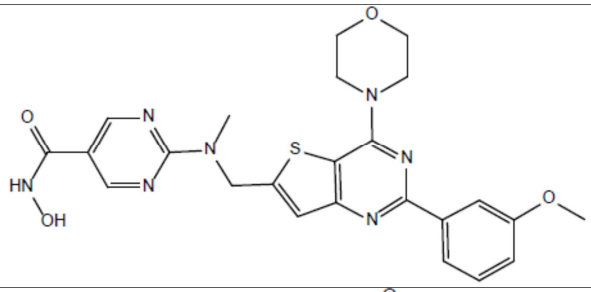
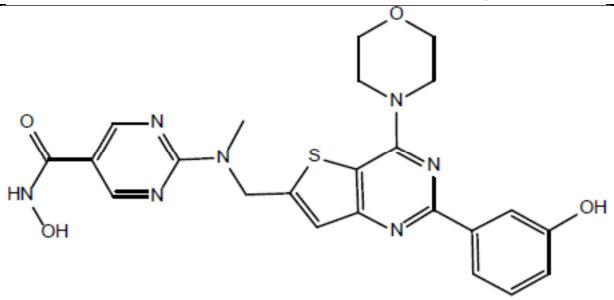
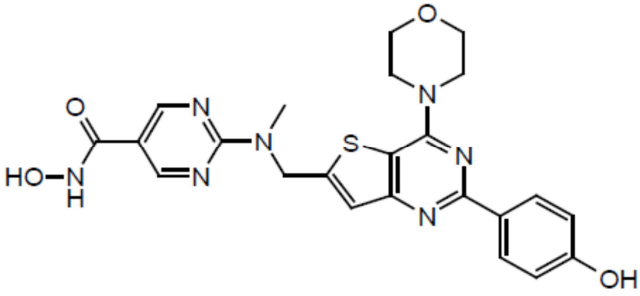
95	
96	
97	
98	
99	

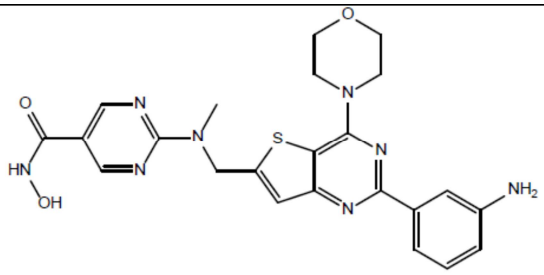
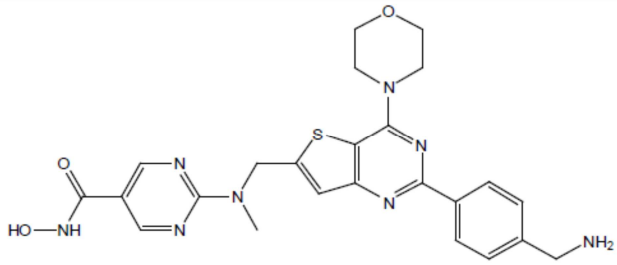
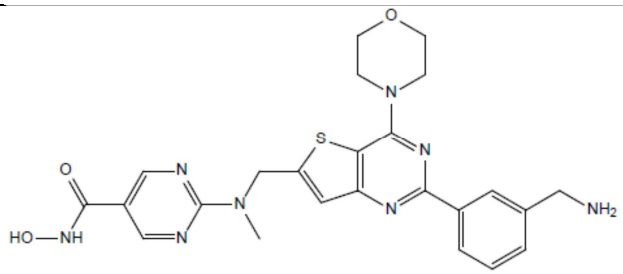
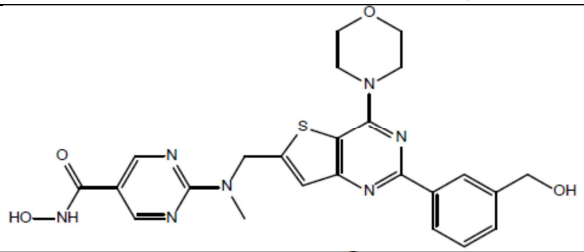
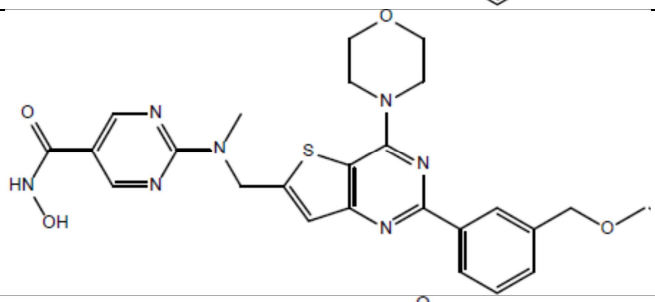
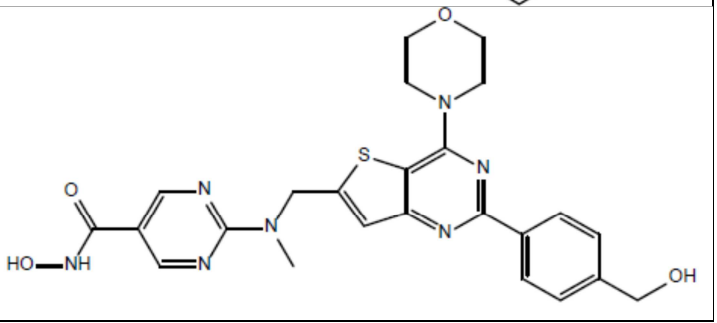
100	
102	
103	
104	
106	
107	

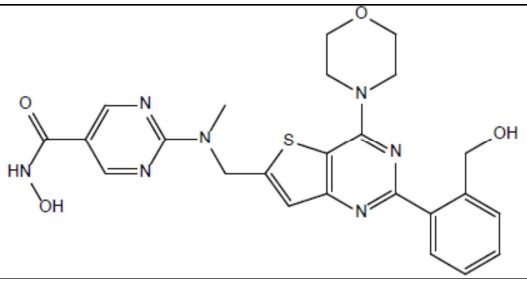
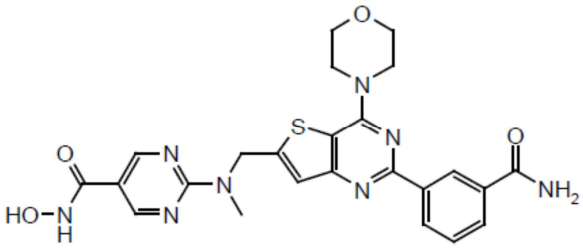
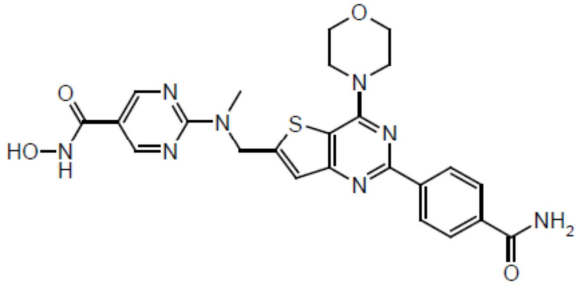
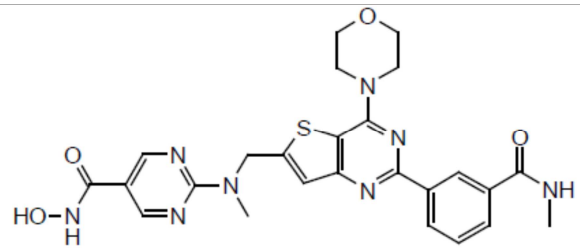
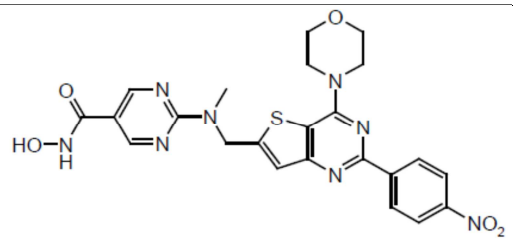
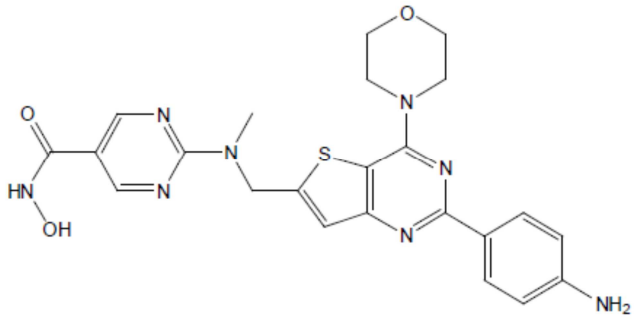
108	
109	
110	
111	
112	
113	

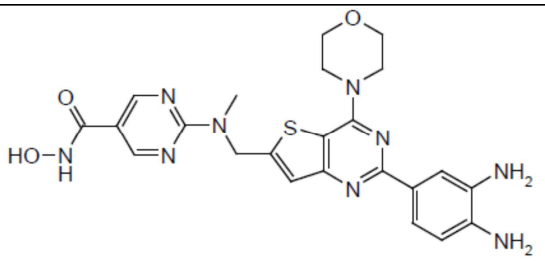
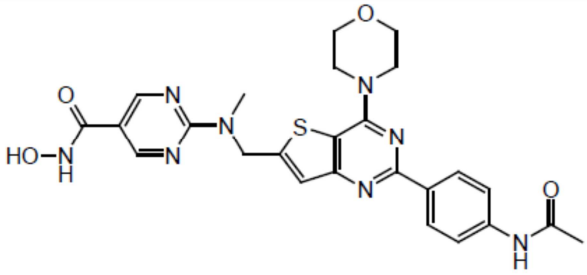
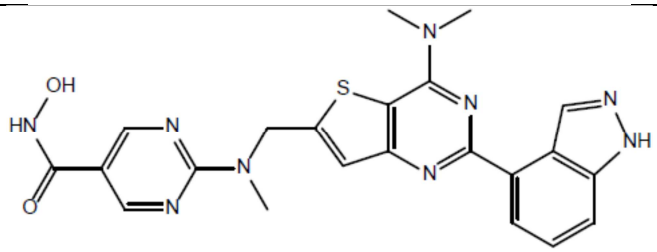
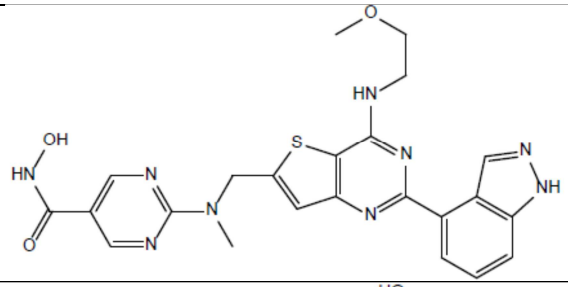
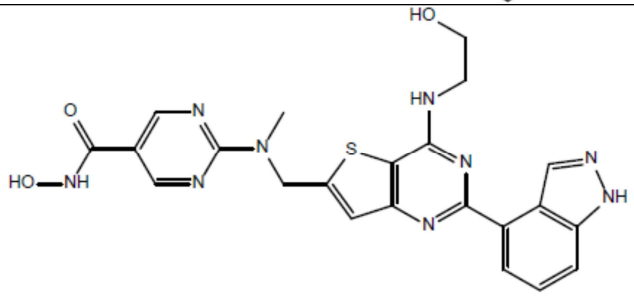
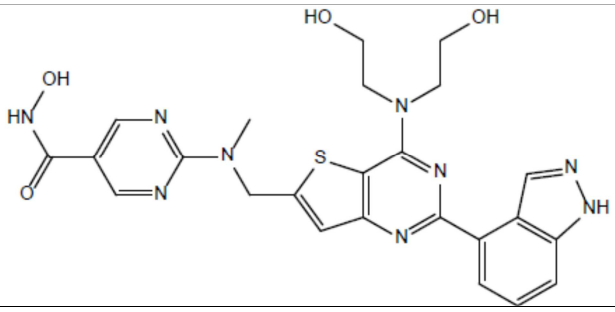
114	
115	
116	
117	
118	
119	

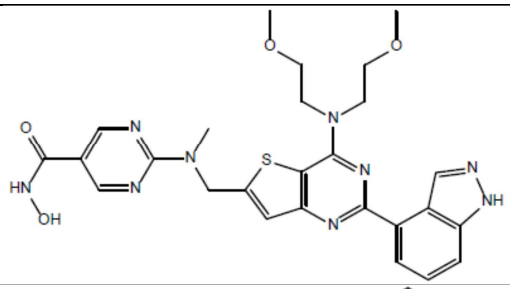
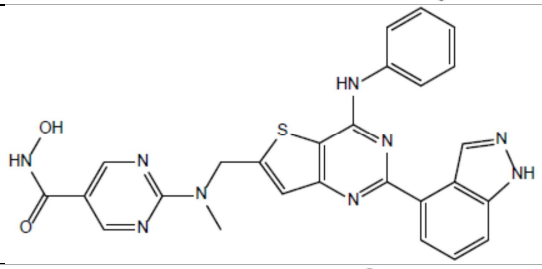
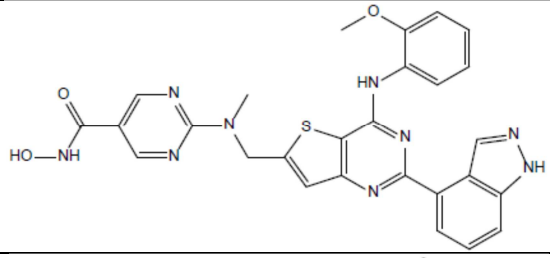
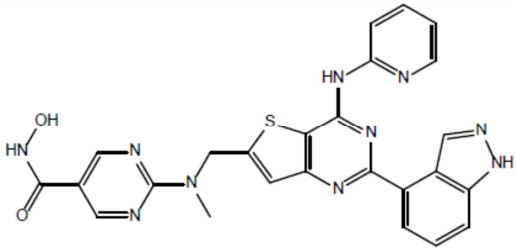
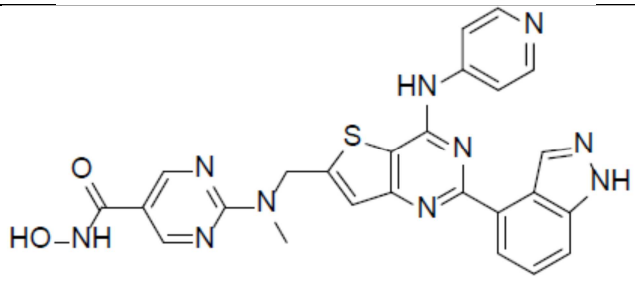
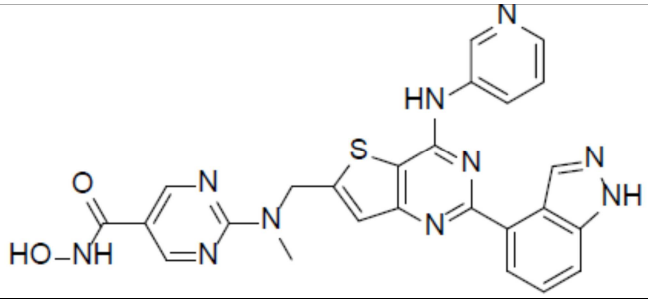
120	
121	
122	
123	
124	
125	

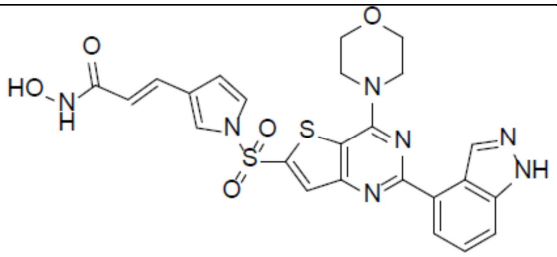
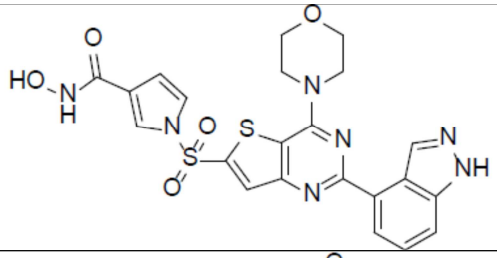
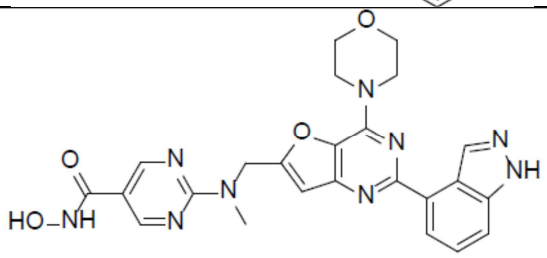
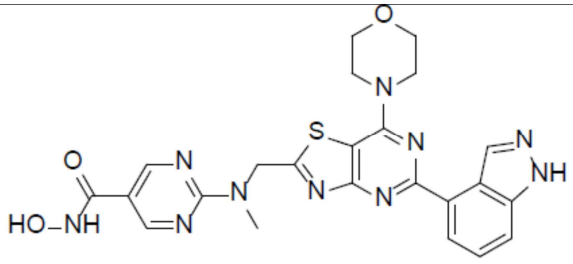
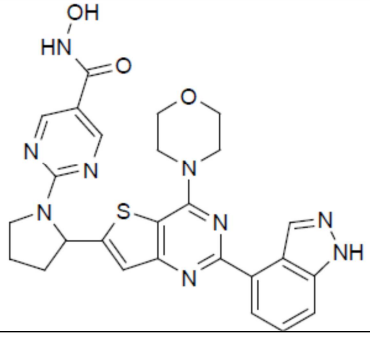
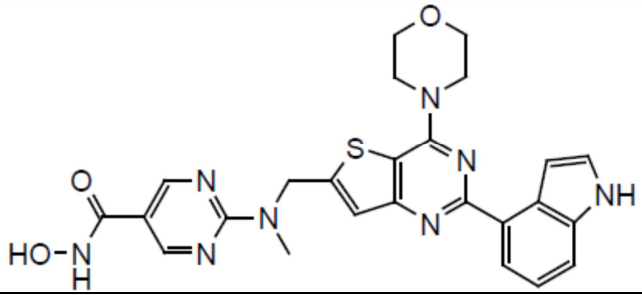
126	
127	
128	
130	
132	
133	

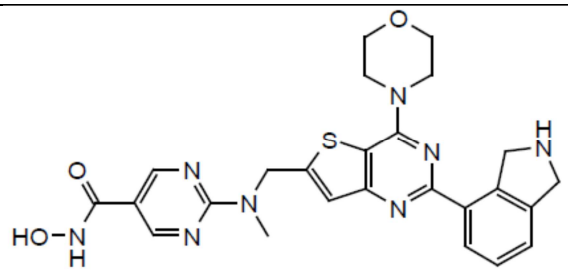
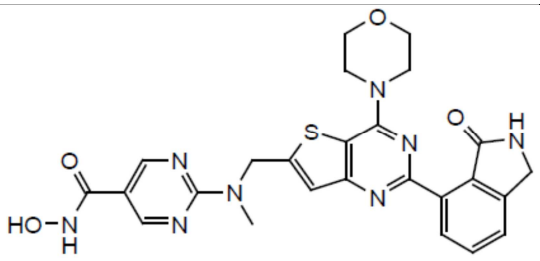
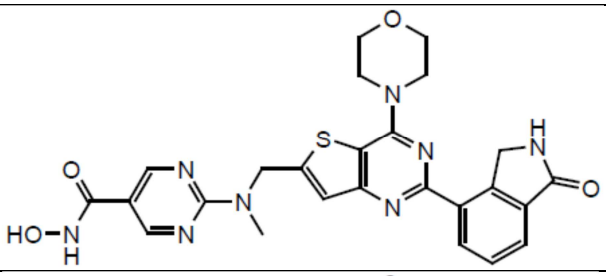
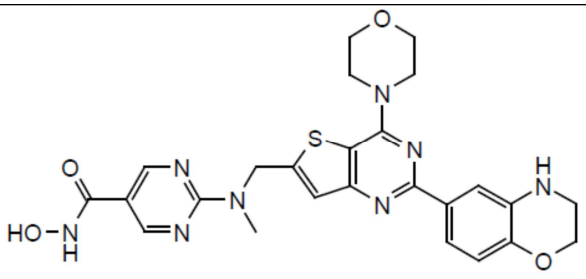
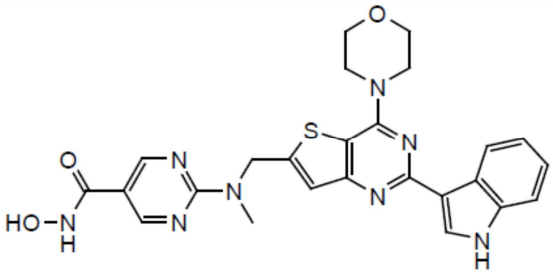
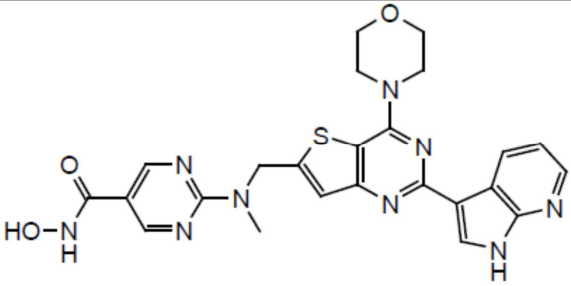
134	
135	
137	
138	
139	
140	

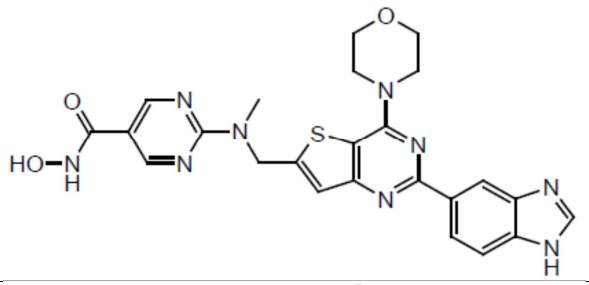
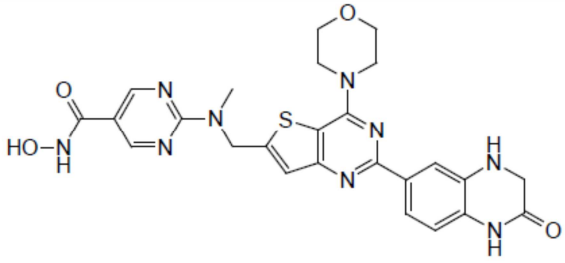
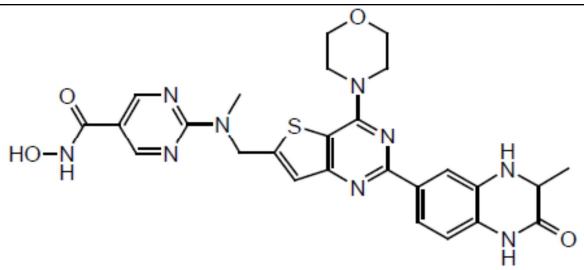
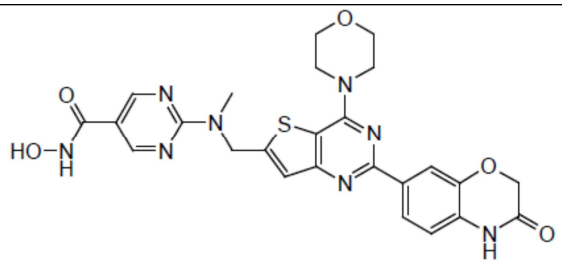
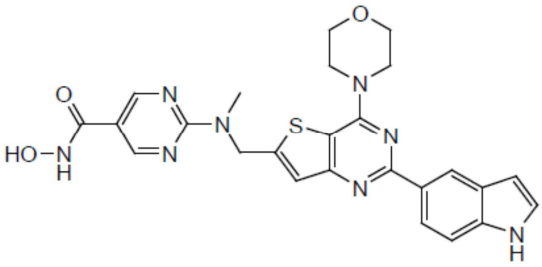
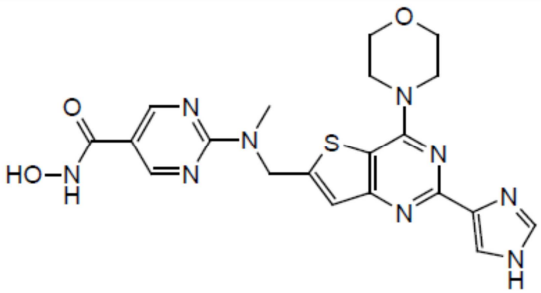
141	
142	
143	
144	
145	
150	

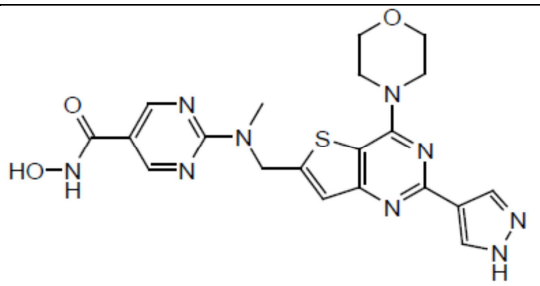
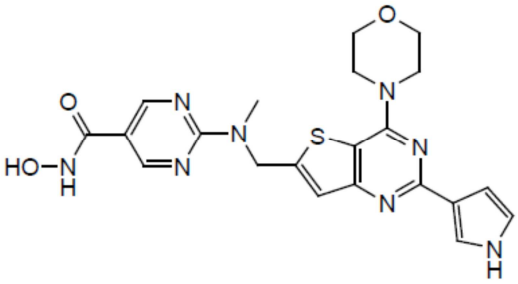
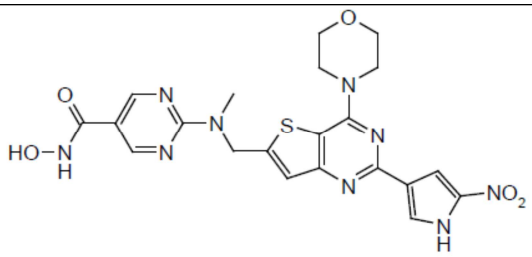
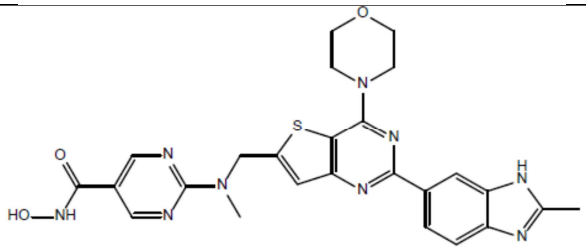
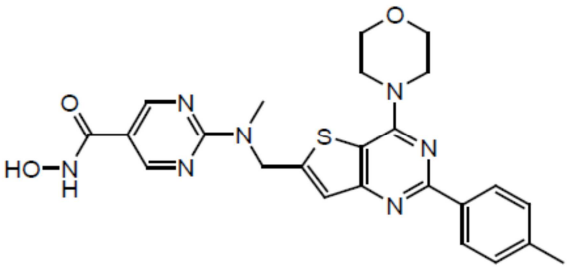
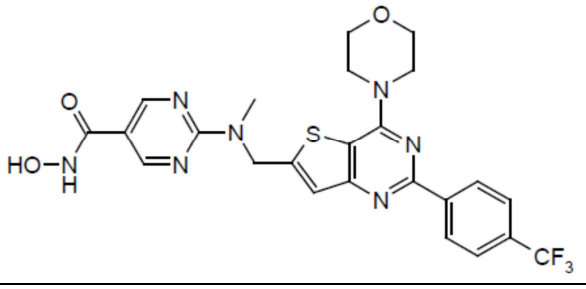
156	
157	
159	
160	
161	
162	

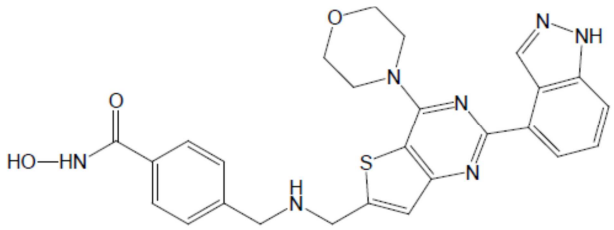
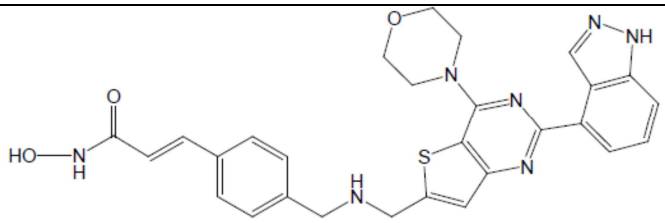
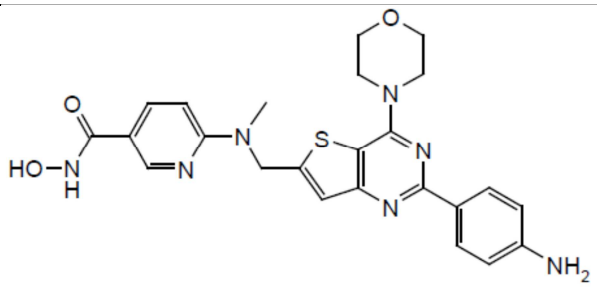
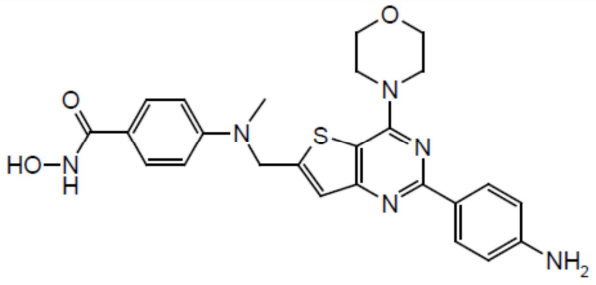
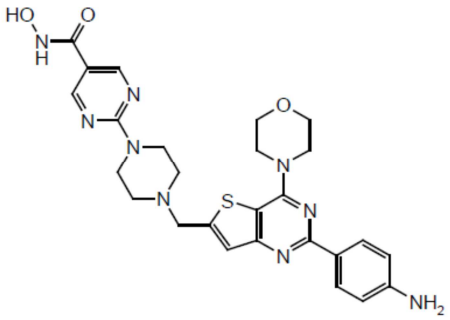
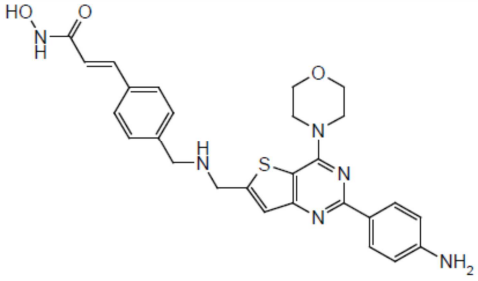
163	
164	
167	
168	
169	
170	

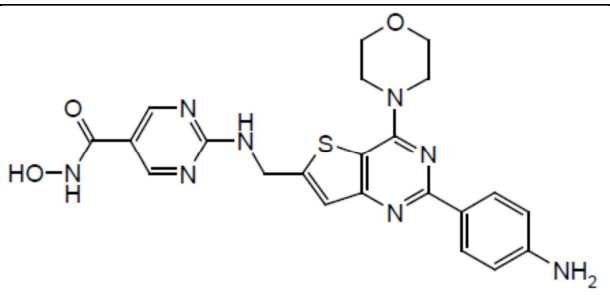
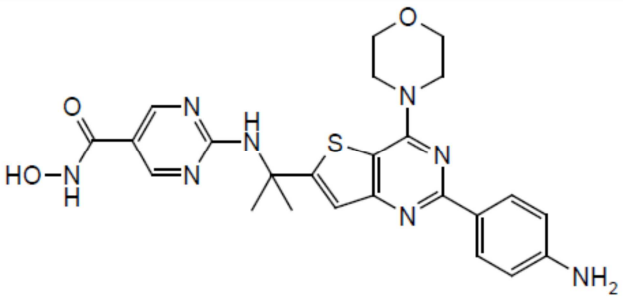
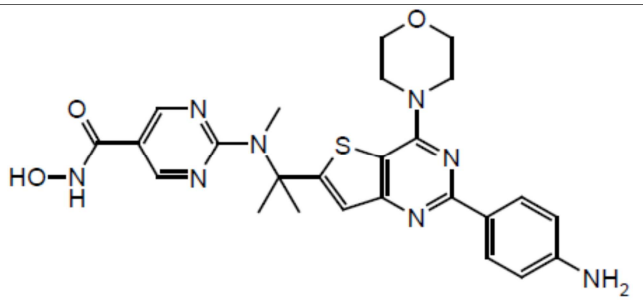
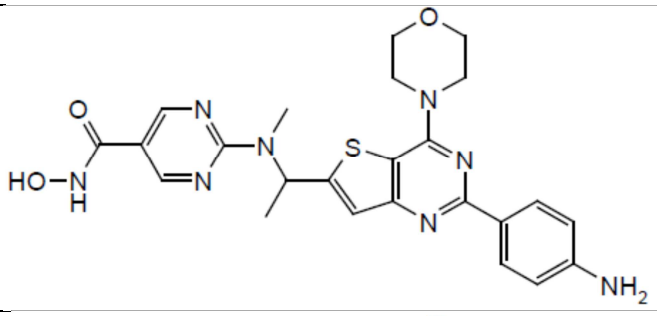
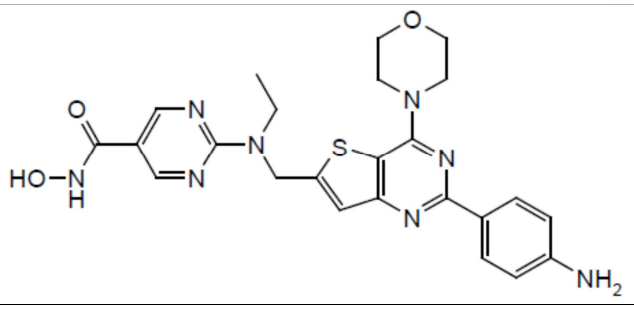
171	
172	
173	
174	
175	
176	

179	
180	
181	
182	
184	
185	

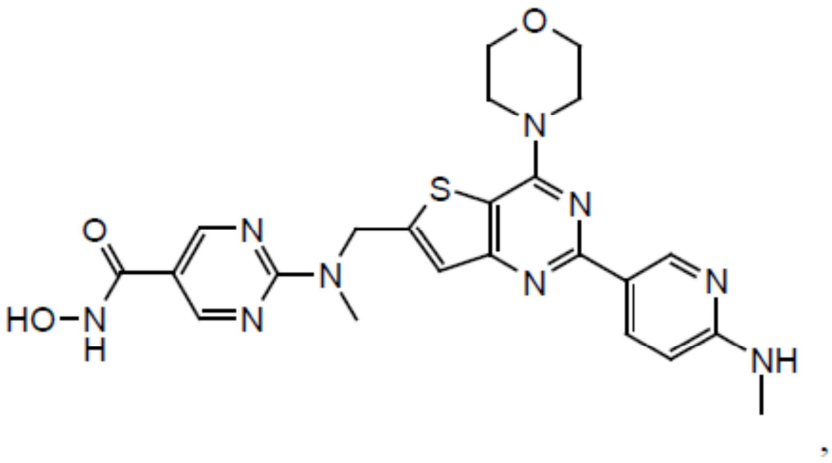
187	
188	
189	
190	
192	
195	

196	
197	
198	
199	
201	
202	

203	
204	
205	
206	
207	
210	

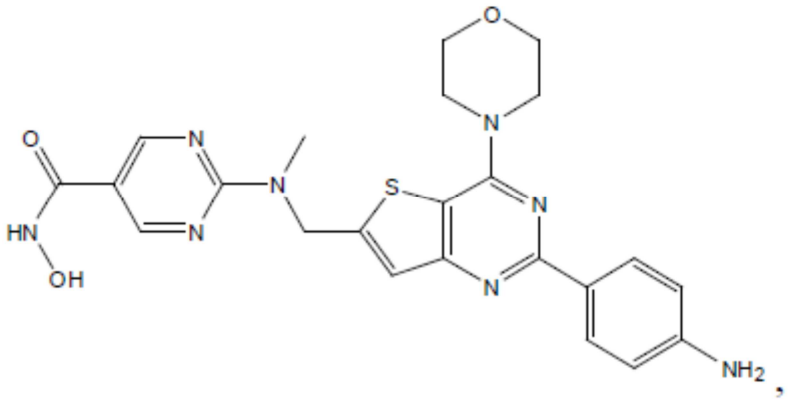
211	
212	
213	
214	
215	

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender como um ingrediente ativo um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

14. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma doença ou distúrbio relacionado à PI3K, por exemplo, um distúrbio proliferativo de célula, em um indivíduo

necessitando do mesmo, por exemplo, selecionado do grupo consistindo em papiloma, blastoglioma, Sarcoma de Kaposi, melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula escamosa, astrocitoma, câncer de cabeça, câncer de pescoço, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer tireóide, câncer pancreático, câncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, Doença de Hodgkin e Doença de Burkitt.

15. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma doença mediada por HDAC ou uma doença mediada por ambas P13K e HDAC em um indivíduo necessitando do mesmo.

16. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser utilizado no tratamento de:

(i) uma doença ou distúrbio relacionado à PI3K, por exemplo, um distúrbio proliferativo de célula, em um indivíduo necessitando do mesmo, onde o citado distúrbio proliferativo de célula é, por exemplo, selecionado do grupo consistindo em papiloma, blastoglioma, Sarcoma de Kaposi, melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula escamosa, astrocitoma, câncer de cabeça, câncer de pescoço, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer tireóide, câncer pancreático, câncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, Doença de Hodgkin e Doença de Burkitt;

(ii) uma doença mediada por HDAC; ou

(iii) uma doença mediada por ambas P13K e HDAC em um

indivíduo necessitando do mesmo.