(11) Número de Publicação: **PT 2091918 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 213/74 (2014.01) ***C07D 239/48*** (2014.01)
C07D 239/95 (2014.01) ***C07D 401/12*** (2014.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.11.20**

(30) Prioridade(s): **2006.12.08 US 869299 P**
2007.08.28 US 966449 P

(43) Data de publicação do pedido: **2009.08.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.08.27**
226/2014

(73) Titular(es):
IRM LLC
131 FRONT STREET P.O. BOX 2899 HAMILTON HM LX BM

(72) Inventor(es):
TETSUO UNO US
PIERRE-YVES MICHELLYS US
WEI PEI US
THOMAS H. MARSILJE US
BEI CHEN US

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE**

(57) Resumo:
O INVENTO PROPORCIONA NOVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA E PIRIDINA E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA USAR TAIS COMPOSTOS. POR EXEMPLO, OS DERIVADOS DE PIRIMIDINA E PIRIDINA DO INVENTO PODEM SER USADOS PARA TRATAR, MELHORAR OU PREVENIR UMA CONDIÇÃO QUE RESPONDA À INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA CINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK), CINASE DE ADESÃO FOCAL (FAK), PROTEÍNA CINASE 70 ASSOCIADA A CADEIA ZETA (ZAP-70), FATOR DE CRESCIMENTO DO TIPO INSULINA (IGF-1R) OU UMA SUA COMBINAÇÃO.

RESUMO

"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE"

O invento proporciona novos derivados de pirimidina e piridina e suas composições farmacêuticas e métodos para usar tais compostos. Por exemplo, os derivados de pirimidina e piridina do invento podem ser usados para tratar, melhorar ou prevenir uma condição que responda à inibição da atividade da cinase do linfoma anaplásico (ALK), cinase de adesão focal (FAK), proteína cinase 70 associada a cadeia zeta (ZAP-70), fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1R) ou uma sua combinação.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE"

Domínio Técnico

o invento refere-se a inibidores de proteína cinase, mais particularmente a novos derivados de pirimidina e suas composições farmacêuticas e ao seu uso como produtos farmacêuticos.

Técnica Precedente

A cinase do linfoma anaplásico (ALK), um membro da superfamília do recetor de insulina das tirosina cinases recetoras tem sido implicada em oncogénese em tumores hematopoiéticos e não hematopoiéticos. A expressão aberrante de proteínas recetoras de ALK com o comprimento completo tem sido relatada em neuroblastomas e glioblastomas: e as proteínas de fusão de ALK ocorrem em linfoma anaplásico de célula grande. O estudo das proteínas de fusão de ALK levantou também a possibilidade de novos tratamentos terapêuticos para doentes com malignidades ALK-positivas. (Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61:2939-2953 (2004)).

A cinase de adesão focal (FAK) é um enzima chave na cascata de sinal de fora para dentro mediada por integrina (D. Schlaepfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578). O ativador na cascata de transdução de sinal é a autofosforilação de Y397. O Y397 fosforilado é um local de atracagem SH2 para as tirosina cinases da família Src; a ligação cinase c-Src fosforila outros resíduos de tirosina na FAK. Entre estes, o Y925 fosforilado torna-se um local de ligação para o local SH2 da proteína de adaptador pequeno Grb1. Esta ligação direta do Grb2 ao FAK é um dos passos chave para a ativação de alvos a jusante tais como a cascata de cinase Ras-ERK2/MAP.

A proteína cinase 70 associada a cadeia Zeta (ZAP 70), um membro da família das tirosina cinases, tem uma importância prognóstica potencial na leucemia linfocítica crónica (CLL). A ZAP-70, conhecida como tendo importância na sinalização das células T e NK mas ausente nas células B periféricas normais, é expressada na maioria das CLL não mutadas de prognóstico baixo e ausente na maior parte dos casos com genes IgVH mutadas. O ZAP-70 é também expressado numa minoria de outros tumores de célula B. (Orchard et al., Leuk. Lymphoma 46:1689-98 (2005)).

A sinalização do fator de crescimento do tipo da insulina (IGF-1) etá altamente implicada no cancro, com o recetor de IGF-1 (IGF-1R) como fator predominante. O IGR-1R é importante para a transformação do tumor e a sobrevivência das células malignas, mas está apenas

parcialmente envolvido no crescimento das células normais. Ter como alvo o IGF-1R tem sido sugerido como sendo uma opção promissora para a terapia do cancro. (Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)).

O documento WO 2006/021454 descreve derivados de pirimidina substituídos na posição 2 e 4 com derivados de anilina. O documento WO 2005/016894 descreve derivados de pirimidina substituídos na posição 2 com um derivado de amina e na posição 4 com um derivado de anilina em que os derivados de pirimidina podem ser usados no tratamento ou na prevenção de uma doença que responda à inibição de FAK e/ou ALK e/ou ZAP-70 e/ou IGF-IR. O documento WO 2004/080980 descreve derivados de pirimidina substituídos na posição 2 com derivado de anel de seis membros ligado a amina e na posição 4 com um derivado de anilina, em que os derivados de pirimidina podem ser usados no tratamento de doenças neoplásicas e inflamatórias e doenças do sistema imunológico.

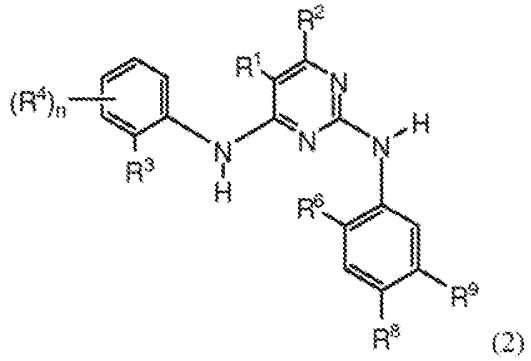
Devido aos papéis emergentes relacionados com a doença de ALK, FAK, ZAP-70 e IGF-1R, existe uma necessidade continuada de compostos que possam ser úteis para o tratamento e a prevenção de uma doença que responda à inibição de ALK, FAK, ZAP-70 e IGF-1R.

Descrição do Invento

O invento refere-se a novos derivados de

pirimidina e aos seus derivados farmacêuticos, e ao seu uso como produtos farmacêuticos.

Num aspeto, o invento proporciona um composto possuindo a Fórmula (2):



(2)

ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

em que R^1 é halo ou alquilo C_{1-6};

R2 é H;

R3 é $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}C(O)$-$O_{0-1}R^{12}$ $(CR_2)_{02}CONRR^{12}$, ou ciano;

R^4 é alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6} ou alcinilo C_{2-6}; OR^{12}, $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12}, $(CR_2)_pR^{13}$ ou X; ou R^4 is H;

R^6 é isopropoxi ou metoxi;

um de R^8 e R^9 é $(CR_2)_q$ Y e o outro é alquilo C_{1-6}, ciano, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ ou $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

X é $(CR_2)_qY$, ciano, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR$-$(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS$-$(O)_{1-2}R^{12}$ ou $(CR_2)_{16}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y é pirrolidinilo, piperidinilo ou azetidinilo, cada um dos quais está ligado ao anel fenilo através de um átomo de carbono;

R^{12} e R^{13} são independentemente um anel carbocíclico de 3-7 membros saturado ou parcialmente insaturado, ou um anel heterocíclico de 5-7 membros compreendendo N, O e/ou S; arilo ou heteroarilo; ou R^{12} é H ou alquilo C_{1-6};

R é H ou alquilo C_{1-6};

n é 0-1;

p é 0-4; e

q é 0.

Numa forma de concretização R^3 é SO_2R^{12}, SO_2NH_2, SO_2NRR^{12}, $CONRR^{12}$, $C(O)O_{0-1}R^{12}$ ou ciano; e R^{12} é alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalcenilo C_{3-7}, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo ou morfolinilo.

Noutra forma de concretização, um de R^8 e R^9 é $(CR_2)_qI$ e o outro é alquilo C_{1-6}; e n é 0. Noutras formas de concretização, o referido composto é selecionado do grupo constituído por: (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; (R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-n-etil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(morfolinosulfonamido)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-

benzamida; 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina; e 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Numa forma de concretização particular, o referido composto é 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutra forma de concretização, o referido composto é 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Num outro aspeto, o invento proporciona um composto selecionado do grupo constituído por: (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fe-

nilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida; (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metilfenil)-piperidin-1-il]-etanol; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida; 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)benzamida; 5-cloro-N2-(2-isopropo-

xi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminossulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminossulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina; 5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina; e (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona; ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutro aspeto, o presente invento proporciona azetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona, ou um composto farmaceuticamente aceitável desta.

Num outro aspto, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto do invento e um portador farmaceuticamente aceitável.

O presente invento proporciona ainda um composto do invento, ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para uso num método para inibir a cinase do linfoma anaplásico para tratar uma condição selecionada de uma doença autoimune, uma doença de transplante, uma doença infecciosa e uma doença proliferativa das células.

O presente invento proporciona também o uso de um composto do invento, ou uma composição farmacêutica deste, para a produção de um medicamento para tratar uma condição mediada pela cinase do linfoma anaplásico e, opcionalmente, em combinação com um segundo agente terapêutico, em que a referida condição é uma doença autoimune, uma doença de transplante, uma doença infecciosa e uma doença proliferativa das células.

Noutro aspeto do invento, o presente invento proporciona o uso de um composto do invento, ou uma composição farmacêutica deste, para a produção de um medicamento para tratar uma doença proliferativa das células e, opcionalmente, em combinação com um segundo agente terapêutico, em que a doença proliferativa das células é o linfoma, osteossarcoma, melanoma, ou um tumor da mama, renal, da próstata, coloretal, da tiróide, dos ovários, pancreático, neuronal, do pulmão, do útero ou gastrointestinal, cancro do pulmão de célula não pequena ou neuroblastoma.

Numa forma de concretização a doença proliferativa das células é o cancro do pulmão de célula não pequena. Noutra forma de concretização, a referida doença proliferativa das células é o neuroblastoma. Noutras formas de concretização o referido segundo agente terapêutico é um agente quimioterapêutico.

Noutro aspeto, o presente invento proporciona uma combinação compreendendo um composto do invento ou os seus

sais farmaceuticamente aceitáveis e um agente qumioterapêutico.

Numa forma de concretização, a combinação é para uso num método para tratar uma doença proliferativa das células, em que a referida doença proliferativa das células é linfoma, osteossarcoma, melanoma, ou um tumor da mama, renal, da próstata, coloretal, da tiróide, dos ovários, pancreático, neuronal, do pulmão, do útero ou gastrointestinal, cancro do pulmão de célula não pequena ou neuroblastoma.

Definições

"Alquilo" refere-se a uma porção e elemento estrutural de outros grupos, por exemplo, alquilo e alcóxido halossubstituído, e pode ser de cadeia linear ou ramificada. Um alquilo, alcenilo ou alcinilo opcionalmente substituído tal como aqui usado pode ser opcionalmente halogenado (por exemplo, CF_3), ou pode ter um ou mais carbonos que sejam substituídos com um heteroátomo, tal como NR, O ou S (por exemplo $-OCH_2CH_2O-$, alquitióis, tioalcóxidos, alquilaminas, etc.).

"Arilo" refere-se a um anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo átomos de carbono. "Arileno" significa um radical divalente derivado de um grupo arilo. Por exemplo, um grupo arilo pode ser fenilo, indenilo, indanilo, naftilo ou 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, que podem

ser opcionalmente substituídos na posição orto, meta ou para.

"Heteroarilo", tal como aqui usado é tal como definido para o arilo atrás, em que um ou mais dos membros do anel é um heteroátomo. Exemplos de heteroarilos incluem mas não estão limitados a piridilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzo[1,3]dioxole, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, pirrolilo, isoquinolinilo, purinilo, tiazolilo, tetrazinilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo, benzoxadiazolilo, etc.

Um "anel carboxílico" tal como aqui usado refere-se a um anel policíclico saturado ou parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fundido ou em ponte contendo átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído, por exemplo com =O. Exemplos de anéis carbocíclicos incluem. Mas não estão limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopropileno, ciclo-hexano, etc.

Um "anel heterocíclico" tal como aqui usado é tal como definido para um anel carbocíclico atrás em que um ou mais carbonos do anel é um heteroátomo. Por exemplo, um anel heterocíclico pode conter N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)2-, ou -NR- em que R pode ser hidrogénio, alquilo C_{1-4}

ou um grupo protetor. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem mas não estão limitados a morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinilo-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, etc. Anéis heterocíclicos tal como aqui usado podem englobar aminas bicíclicas e diaminas bicíclicas.

Os termos "coadministração" ou "administração combinada" ou semelhantes, tal como aqui usados, englobam a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único doente e pretendem incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados através da mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica" tal como aqui usado refere-se a um produto obtido por mistura ou combinação de ingredientes ativos, e inclui combinações fixas e não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula (1) e um co-agente, são ambos administrados simultaneamente a um doente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula (1) e um co-agente, são ambos administrados a um doente como entidades separadas quer simultaneamente, quer concorrentemente ou sequencialmente sem limites de tempo específicos, em que tal administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos

ingredientes ativos no corpo do doente. Este último aplica-se também à terapia de cocktail, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do composto em causa que dará origem a uma resposta biológica ou médica numa célula, tecido, órgão, sistema, animal ou ser humano que é procurada pelo investigador, veterinário, médico ou outro clínico.

O termo "administração" ou "administrar" do composto em causa significa proporcionar um composto do invento e pró-fármacos deste a um sujeito que necessite de tratamento.

Formas de Concretizar o Invento

O invento proporciona novos derivados de pirimidina e suas composições farmacêuticas, e métodos para usar tais compostos.

Num aspeto, o invento proporciona um composto descrito atrás.

Na fórmula anterior, quaisquer átomos de carbono assimétricos podem estar presentes numa configuração (R), (S) ou (R,S). Os compostos podem estar assim presentes como misturas de isómeros ou como isómeros puros, por exemplo, como enantiómeros ou diastereómeros puros. O invento

engloba ainda possíveis tautómeros dos compostos do invento.

Na fórmula anterior, cada porção opcionalmente substituída pode ser substituída com alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6} ou alcinilo C_{3-6}, cada um dos quais pode ser opcionalmente halogenado ou ter opcionalmente um carbono que pode ser substituído com N, S, O ou uma sua combinação (por exemplo, hidroxilo-alquilo C_1-C_8, alcoxiC_1-C_8-alquiloC_1-C_8); halo, amino, amidino, alcoxi C_{1-6}; hidroxilO, metilenodioxi, carboxi; alquilo C_{1-8}-carbonilo, alcoxi C_{1-8}-carbonilo, carbamoílo, alquilo C_{1-8}-carbamoílo, sulfamoílo, ciano, oxo, nitro, ou um anel carbocíclico opcionalmente substituído, arilo ou heteroarilo tal como previamente descrito.

Farmacologia e Utilidade

Os compostos do invento e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis apresentam propriedades farmacológicas valiosas quando testados in vitro em ensaios de cinase livres de células e em ensaios celulares e são por isso úteis como produtos farmacêuticos.

Num aspeto, os compostos de Fórmula (2) podem inibir a atividade da tirosina cinase da cinase de linfoma anaplásico (ALK) e a proteína de fusão de NPM-ALK. Esta proteína tirosina cinase resulta de uma fusão de genes da nucleofosmina (NPM) e ALK, tornando a atividade de proteína

tirosina cinase independente do ligando ALK. O NPM-ALK desempenha um papel chave na transmissão de sinal num certo número de células hematopoiéticas e outras humanas conduzindo a doenças hematológicas e neoplásicas, por exemplo, o linfoma anaplásico de célula grande (ALCL) e linfomas não de Hodgkin (NHL), especificamente em ALK+NHL ou Alkomas, em tumores miofibroblásticos inflamatórios (IMT) e neuroblastomas. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Adicionalmente ao NPM-ALK, outras fusões de genes foram identificadas em doenças hematológicas e neoplásicas; por exemplo, TPM3-ALK (uma fusão de tropomiosina não muscular com ALK).

A inibição da atividade de tirosina cinase ALK pode ser demonstrada usando métodos conhecidos, por exemplo usando o domínio de cinase recombinante de ALK em analogia com o ensaio de cinase VEGF-R descrito em J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Em geral, em ensaios de enzimas in vitro usando a proteína tirosina cinase GST-ALK são realizados em placas de 96 poços com o ensaio de ligação de fltro em Tris HCl 20 mM, pH = 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 mCi/ensaio (=30 ml) [γ-33P]-ATP, ATP 2 mM, 3 mg/mL poly (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), DMSO 1 %, ALK enzima 25 ng. Os ensaios são incubados durante 10 minutos à temperatura ambiente. As reações são terminadas adicionando 50 µl de EDTA 125 mM, e a mistura reacional é transferida para uma placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EUA), previamente molhada com metanol e re-hidratada durante 5 minutos com H_2O. A seguir

à lavagem (H_3PO_4 0,5%), as placas são contadas num contador de cintilação em meio líquido. Os valores de IC_{50} são calculados através de análise de regressão linear da percentagem de inibição.

Os compostos de Fórmula (2) podem inibir potencialmente as células BaF3 de murídeo sobre-expressantes de NPM-ALK humano (DSMZ Deutsche Sammiung von Mikroorganismen und Zelikulturen GmbH, Alemanha). A expressão de NPM-ALK pode ser conseguida tansfectando a linha de células BaF3 com um vetor de expressão pClneo™ (Promega Corp., Madison WI, EUA) codificando para NPM-ALK e subsequente seleção de células resistentes G418. As células BaF3 não tranfectadas dependem do IL-3 para a sobrevivência das células. Ao contrário, as células baF3 expressando NPM-ALK (daqui para a frente chamadas BaF3-NPM-ALK) podem proliferar na ausência de IL-3 porque obtêm um sinal proliferativo através da NPM-ALK cinase. Os inibidores putativos da NPM-ALK cinase abolem, em consequência, o sinal de crescimento e podem resultar em atividade antiproliferativa. A atividade antiproliferativa dos inibidores putativos da NPM-ALK cinase podem contudo ser ultrapassados por adição de IL-3, que proporciona sinais de crescimento através de um mecanismo independente de NPM-ALK. Um sistema de células análogo usando FLT3 cinase foi também descrito. (ver, E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

A atividade inibidora dos compostos do invento pode ser determinada como se segue. Em geral, as células

BaF3-NPM-ALK (15 000/poço da placa de microtitulação) são transferidas para placas de microtitulação de 96 poços. Os compostos de teste dissolvidos em sulfóxido de dimetilo (DMSO) são adicionados em séries de concentrações (séries de diluição) de tal maneira que a concentração final de DMSO não seja superior a 1% (v/v). Após a adição, as placas foram incubadas durante dois dias durante os quais as culturas de controlo sem o composto de teste são capazes de terem dois ciclos de divisão celular. O crescimento das células BaF3-NPM-ALK é medido através de coloração YOPRO™ [T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: 25 µl de tampão de lise compreendendo citrato de sódio 20 mM, pH 4,0, cloreto de sódio 26,8 mM, NP40 0,4%, EDTA 20 mM e 20 mM é adicionado a cada poço. A lise das células é completada no espaço de 60 minutos à temperatura ambiente e a quantidade total de YOPRO™ ligado a ADN é determinada por medição usando o leitor de 96 poços Cytofluor II (PerSepetive Biosystems) com os seguintes ajustes: Excitação (nm) 485/20 e Emissão (nm) 530/25.

Os valores de IC_{50} podem ser determinados através de um sistema computorizado usando a fórmula:

$$IC_{50}=[(ABS_{teste}-ABS_{inicial})/(ABS_{controlo}-ABS_{inicial})]X100.\ (ABS=absorção)$$

O valor de IC_{50} naquelas experiências é dado como a concentração do composto de teste em questão que resulta numa contagem que seja 50% inferior à obtida usando o controlo sem inibidor. Os compostos do invento em forma

livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, podem apresentar valiosas propriedades farmacológicas, por exemplo, tal como indicado pelos testes *in vitro* descritos neste pedido de patente. Em geral, os compostos do invento têm valores de IC_{50} de 1 nM a 10 µM. Nalguns exemplos, os compostos do invento têm valores de IC_{50} de 0,01 µM a 5 µM. Noutros exemplos, os compostos do invento têm valores de IC_{50} de 0,01 µM a 1 µM ou, mais particularmente, de 1 nM a 1 µM. Ainda noutros exemplos, os compostos do invento têm valores de IC_{50} de menos de 1 nM ou mais de 10 µM. os compostos do invento podem apresentar uma percentagem de inibição superior a 50% ou noutras formas de concretização, podem apresentar uma percentagem de inibição superior a 70%, contra ALK a 10 µM.

A ação antiproliferativa dos compostos do invento pode ser também determinada na linha de células do linfoma KARPAS-299 (DSMZ Deutsche Sammiung von Mikroorganismen und Zelikulturen GmbH, Braunschweig, Alemanha, descrito em WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)) usando a mesma metodologia descrita atrás para a linha de células BaF3-NPM-ALK. Nalgumas formas de concretização, os compostos do invento podem apresentar uma atividade inibidora com um IC_{50} na gama de aproximadamente 0,01 a 1 µM. A ação dos compostos do invento na autofosforilação do ALK pode ser determinada na linha de células do linfoma KARPAS-299 através de um "imunnoblot" tal como descrito em WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002).

Noutro aspeto, os compostos do invento podem inibir Cinase de Adesão Focal (FAK) e podem ser úteis como produtos farmacêuticos para tratar condições provocadas pela má função de cascatas de sinal ligadas a FAK, tal como no tratamento de tumores particulares. A inibição da sinalização de FAK endógena resulta numa motilidade reduzida e nalguns casos induz a morte das células. Por outro lado, a melhoria da sinalização da FAK através de expressão exógena aumenta a motilidade das células. Adicionalmente, a FAK é sobre-expressada em cancros epiteliais, mesenquimais, da tiróide e da próstata invasivos e metastáticos. Consequentemente, um inibidor de FAK pode ser um FAK para crescimento antitumoral e metástase. Os compostos do invento podem ser úteis para evitar e/ou tratar um vertebrado e, mais particularmente, um mamífero, afetado por uma doença neoplásica, em particular tumor da mama, cancro dos intestinos (cólon ou reto), cancro do estômago e cancro do ovário e da próstata, cancro do pulmão de célula pequena, cancro do pulmão de célula grande, cancro do fígado, melanoma, tumor da bexiga e cancro da cabeça e do pescoço.

A relação entre a inibição da FAK e o sistema imunitário é descrito, por exemplo, em G.A. van Seventer et al., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por isso, os compostos do invento são, por exemplo, úteis para prevenir e/ou tratar um vertebrado e, mais particularmente, um mamífero, afetado por doenças do sistema imunitário, doenças ou perturbações mediadas pelos linfócitos T,

linfócitos B, mastócitos e/ou eosinófilos, por exemplo, a rejeição aguda ou crónica de órgãos ou tecidos de homo ou xenotransplante, aterosclerose, oclusão vascular devida a danos vasculares tais como angioplastia, restenose, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença do CNS tal como doença de Alzheimer ou esclerose amiotrófica lateral; cancro; doença infecciosa tal como a SIDA; choque séptico ou síndroma da insuficiência respiratória no adulto, isquemia/danos de reperfusão, por exemplo, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia dos intestinos, insuficiência renal ou choque hemorrágico ou que traumático.

Ainda noutro aspeto, os compostos do invento podem inibir a protíina 70 associada à cadeia zeta (ZAP-70). A interação da proteína tirosina cinase ZAP-70 dos agentes do invento pode ser demonstrada, por exemplo, através da sua capacidade de evitar a fosforilação de LAT-11 (ligante para ativação da célula T) através da proteína tirosina cinase ZAP-70 humana em solução aquosa. Em consequência, os compostos do invento podem ser úteis para a prevenção ou o tratamento de perturbações ou doenças em que a inibição da ZAP-70 desempenha um papel.

Os compostos do invento podem também inibir o recetor e do fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1R), e podem ser úteis no tratamento de doenças mediadas pelo IGF-1R. Exemplos de doenças mediadas pelo IGF-1R incluem, mas não estão limitadas a, doenças proliferativas,

tais como tumores, por exemplo, tumor da mama, renais, da próstata, coloretal, da tiróide, dos ovários, do pâncreas, neuronais, do pulmão, do útero e gastrointestinais, assim como osteossarcomas e melanomas. A eficácia dos compostos do invento como inbidores da atividade de tirosina cinase IGF-1R pode ser demonstrada usando um ELISA de captura celular. Neste ensaio, é determinada a atividade dos compostos do invento contra a autofosforilação induzida por (IGF-1) do IGF-1R.

Os compostos do invento podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças ou perturbações inflamatórias agudas ou crónicas ou doenças autoimunes, por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, lúpus sistémico eritematoso, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes (tipo I e II) e a doenças associadas a esta, doenças respiratórias tais como asma ou inflamação do fígado, dano glomerular inflamatório, manifestações cutâneas de perturbações ou doenças imunologicamente mediadas, doenças inflamatórias e hiperproliferativas da pele (tais como a psoríase, dermatite atópica, dermatite de contacto alérgico, dermatite de contacto irritante e ainda dermatite eczematosa, dermatite seborreica), doenças inflamatórias do olho, por exemplo, síndroma de Sjoegren, queratoconjuntivite ou uveíte, doença inflamatória dos intestinos, doença de Crohn ou colite ulcerosa.

Administração e Composições Farmacêuticas

Em geral, os compostos do invento serão adminis-

trados em quantidades terapeuticamente eficazes através de quaisquer modos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, quer sós quer em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar muito dependendo da gravidade da doença, da idade e do estado de saúde relativo do sujeito, da potência do composto usado e de outros fatores conhecidos pelos especialistas na matéria. Por exemplo, para o tratamento de doenças neoplásicas e doenças do sistema imunitário, a dosagem requerida variará também dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

Em geral, resultados satisfatórios são indicados como sendo obtidos sistemicamente com dosagens diárias de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, ou particularmente, de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg de peso corporal. Uma dosagem diária indicada num mamífero grande, por exemplo seres humanos, pode estar na gama de cerca de 0,5 mg até cerca de 2000 mg ou, mais particularmente, de cerca de 0,5 mg até cerca de 1000 mg, administrada convenientemente, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes por dia ou de forma retardada. Formas de dosagem unitárias adequadas para administração oral compreendem cerca de 1 a 50 mg de ingrediente ativo.

Os compostos do invento podem ser administrados sob a forma de composições farmacêuticas através de qualquer via convencional; por exemplo, entericamente, por

exemplo, oralmente, por exemplo sob a forma de comprimidos ou cápsulas; parentericamente, por exemplo sob a forma de soluções ou suspensões injetáveis; ou topicamente, por exemplo sob a forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou em forma nasal ou de suporitório.

As composições farmacêuticas compreendendo um composto do presente invento em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um portador ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser produzidas de maneira convencional através de processos de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização. Por exemplo, as composições farmacêuticas compreendendo um composto do invento em associação com, pelo menos, um portador ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser produzidas de maneira convencional através de mistura com um portador ou diluente farmaceuticamente aceitável. Formas de dosagem unitárias para administração oral contêm, por exemplo, de cerca de 0,1 mg até cerca de 500 mg de substância ativa.

Numa forma de concretização, as composições farmacêuticas são soluções do ingrediente ativo, incluindo suspensões ou dispersões, tais como soluções aquosas isotónicas. No caso de composições liofilizadas compreendendo o ingrediente ativo só ou em conjunto com um portador tal como manitol, dispersões ou suspensões podem ser feitas antes de uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou contêm adjuvantes, tais como agentes de

preservação, estabilização, molhagem ou emulsão, soluções promotoras, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Conservantes adequados incluem mas não estão limitados a antioxidantes tais como ácido ascórbico, ou microbiocidas, tais como ácido sórbico ou ácido benzóico. As soluções ou suspensões podem ainda compreender agentes de aumento da viscosidade, incluindo mas não limitados a, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas, ou solubilizantes, por exemplo Tween 80 (mono-oleato de polioxietileno(20)-sorbitano).

As suspensões em óleo podem compreender como componente oleoso os óleos vegetais correntes, sintéticos ou semi-sintéticos para fins de injeção. Exemplos incluem ésteres líquidos de ácidos gordos que contenham como componente ácido um ácido gordo de cadeia comprida possuindo de 8 a 22 átomos de carbono, ou em algumas formas de concretização, de 12 a 22 átomos de carbono. Ésteres líquidos de ácido gordo adequados incluem, mas não estão limitados a, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico ou os correspondentes ácidos insaturados, por exemplo, ácido oleico, ácido elaidíco, ácido erúcico, ácido brassídico e ácido linoleico e, se desejado, pode conter antioxidantes, por exemplo, vitamina E, 3-caroteno ou 3,5-di-terc-butil-hidroxitolueno. O componente álcool destes ésteres de ácido gordo pode ter seis átomos de carbono e

pode ser monovalente ou polivalente, por exemplo, um álcool mono, di ou trivalente. Componentes de álcool adequados incluem, mas não estão limitados a, metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol ou seus isómeros; glicol e glicerol.

Outros ésters de ácido gordo insaturados incluem, mas não estão limitados a, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375, (polioxietileno-glicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoólise de óleo de caroço de damasco e compreendendo gligéridos e éster de poletilenoglicol), LABRASOL™ (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoólise de TCM e compreendendo glicéridos e éster de polietilenoglicol; todos disponíveis na Gakefosse, França), e/ou MIGLYOL®812 (triglicérido de ácidos gordos saturados de cadeia comprida C_8 a C_{12} da Huls AG, Alemanha) e óleos vegetais tais como óleo de semente de algodão, óleo de amêndoa, azeite, óleo de rícino, óleo de sésamo, óleo de soja ou óleo de amendoim.

As composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas, por exemplo, combinando o ingrediente ativo com um mais portadores sólidos e, se desejado, granulação da mistura resultante e processamento da mistura ou dos grânulos por inclusão de excipientes adicionais, para formar comprimidos ou núcleos de comprimidos.

Portadores adequados incluem, mas não estão limitados a, cargas, tais como açúcares, por exemplo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose, e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato tricálcico ou hidrogenofosfato de cálcio, e também ligantes, tais como amidos, por exemplo, amido de milho, trigo, arroz ou batata, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona e/ou, se desejado, agentes de desintegração, tais como os amidos atrás mencionados, carboximetil-amido, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Excipientes adicionais incluem condicionadores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ou seus sais, tais como estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou polietilenoglicol ou seus derivados.

Os núcleos de comprimidos podem ser proporcionados com revestimentos adequados, opcionalmente entéricos através do uso inter alia de soluções de açúcar concentradas que podem compreender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes, ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos

de comprimidos, por exemplo, para fins de identificação ou para indicar diferentes doses do ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas para administração oral podem também incluir cápsulas duras compreendendo gelatina ou cápsulas moles seladas compreendendo gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas duras podem conter o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo em mistura com cargas, tais como amido de milho, ligantes e/ou agentes de deslizamento, tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas moles, o ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em excipientes líquidos adequados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis líquidos ou ésteres de ácido gordo de etileno ou propilenoglicol, a que podem ser também adicionados estabilizantes e detergentes, por exemplo do tipo de éster de ácido gordo de polioxietileno-sorbitan.

As composições farmacêuticas para administração retal são, por exemplo supositórios, compreendendo uma combinação do ingrediente ativo e uma base de supositório. Bases de supositório adequadas são, por exemplo, triglicéridos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos parafínicos, polietilenoglicóis ou alcanóis superiores.

Composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica podem compreender soluções aquosas de um ingrediente ativo em forma solúvel em água, por exemplo, um sal solúvel em água, ou suspensões de injeção aquosas

que contenham substâncias para aumento da viscosidade, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano e, se desejado, estabilizantes. O ingrediente ativo, opcionalmente em conjunto com excipientes, pode também estar na forma de um liofilizado e pode ser transformado numa solução antes da administração parentérica por adição dos solventes adequados. Soluções tais como estas que são usadas, por exemplo, para administração parentérica podem ser também empreguadas como soluções de infusão. A produção de preparações injetáveis é usualmente realizada sob condições estéreis, no enchimento, por exemplo, para ampolas ou frascos e selagem dos recipientes.

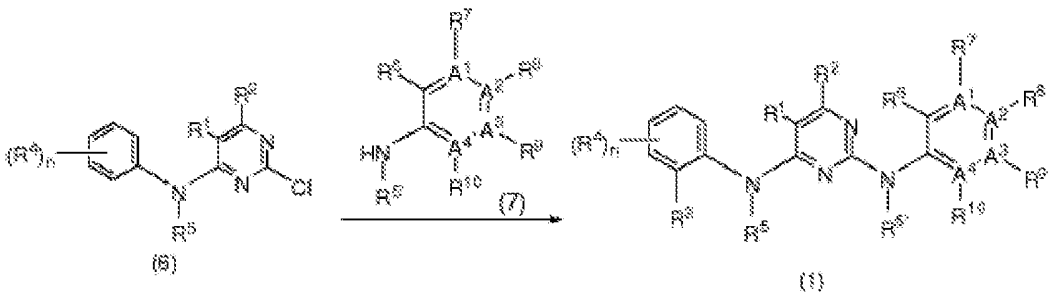
Os compostos do invento podem ser administrados como único ingrediente ativo ou em conjunto com outros fármacos úteis contra doenças neoplásicas ou úteis em regimes de imunomodulação. Por exemplo, os compostos do invento podem ser usados de acordo com o invento em combinação com composições farmacêuticas eficazes para várias doenças tal como descrito atrás, por exemplo, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatina, carboplatina, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecano, paclitaxel, docetaxel, rituxano, doxorubicina, gefitinib, ou imatinib; ou também com ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas ou os seus análogos imunossupressores, por exemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus ou everolimus, corticosteróides, por exemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sais de ouro, sulfasalazina, compostos antimalária,

brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetil, 15-desoxispergualina, anticorpos monoclonais imunossuppressores, por exemplo anticorpos monoclonais para recetores de leucócitos, por exemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 ou os seus ligandos, ou outros compostos imunomoduladores, por exemplo CTLA41g.

O invento proporciona também composições farmacêuticas, por exemplo, um kit compreendendo a) um primeiro agente que é um composto do invento tal como aqui descrito, em forma livre ou forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um coagente. O kit pode compreender instruções para a sua administração.

Processos para Produzir os Compostos do Invento

Os compostos de Fórmula (2) podem ser preparados seguindo o Esquema Reacional I, em que A^1, A^2, A^3 e A^4 são átomos de carbono, R^5, $R^{5'}$, R^7 e R^{10} são H, e cada outro substituinte é tal como definido no Sumário do Invento:



Esquema Reacional I

Um composto de Fórmula (2) pode ser sintetizado por reação de um composto de fórmula (6) com um composto de fórmula (7) na presença de catalisador de paládio (por exemplo acetato de paládio e semelhantes), ligando (por exemplo xantfos e semelhantes) e base (por exemplo carbonato de césio e semelhantes) num solvente adequado (por exemplo, THF e semelhantes). A reação realiza-se numa gama de temperaturas de cerca de 70°C até cerca de 180°C e pode demorar 10 min a 8 horas para se completar.

Alternativamente, um composto de Fórmula (2) pode ser sintetizado por reação de um composto de fórmula (6) com um composto de fórmula (7) na presença de ácido (por exemplo, HCl, TsOH e semelhantes), num solvente adequado (por exemplo, 2-propanol e semelhantes). A reação realiza-se numa gama de temperaturas de cerca de 70°C até cerca de 150°C e pode demorar até 12 horas para se completar.

Processos Adicionais para Produzir os Compostos do Invento

Os compostos do invento, incluindo os seus sais, são também obtidos na forma de hidratos, ou os seus cristais e podem incluir, por exemplo o solvente usado na cristalização (presentes como solvatos). Os sais podem ser usualmente convertidos em compostos em forma livre, por exemplo, tratando-os com agentes básicos adequados, por exemplo, com carbonatos de metais alcalinos, ou hidróxidos

de metais alcalinos, tais como carbonato de potássio ou hidróxido de sódio. Tendo em vista a estreita relação entre os novos compostos em forma livre e aqueles em forma dos seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos livres será daqui para trás e daqui para a frente entendida como se referindo também aos sais correspondentes, se apropriado.

Os sais dos compostos do invento com um grupo de formação de sal podem ser preparados de maneira conhecida de per se. Os sais de adição ácidos dos compostos de Fórmula (2) podem ser assim obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente de permuta aniónica adequado. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos do invento podem ser formados, por exemplo, como sais de adição ácidos, com ácidos orgânicos ou inorgânicos, a partir de compostos de Fórmula (2) com um átomo de azoto básico.

Ácidos inorgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos de halogéneo, tais como o ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos carboxílicos, fosfórico, sulfónico ou sulfâmico, por exemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido lático, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido

málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tais como o ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclo-hexanocarbopxílico, ácido adamantenocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílicoácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano ou etanossulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido 1,5-naftalenodissulfónico, ácido 2-, 3- ou 4-metilbenzenossulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclo-hexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil- ou N-propilsulfâmico ou outros ácidos protónicos orgânicos, tais como o ácido ascórbico.

Para fins de isolamento ou purificação é também possível aceitar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, apenas sais ou compostos livres farmaceuticamente aceitáveis são empregues (quando aplicável na forma de preparações farmacêuticas).

Os compostos do invento em forma não oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos de compostos do invento tratando-os com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenilfosfina, boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, tricloreto fosforoso, tribrometo ou semelhantes) num solvente orgânico inerte adequado (por exemplo acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso ou semelhantes) a 0 a 80°C.

Os derivados protegidos dos compostos do invento podem ser produzidos através de meios conhecidos pelos especialistas na matéria. Uma descrição detalhada das técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edição, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Os compostos do invento podem ser preparados sob a forma dos seus estereoisómeros individuais por reação de uma mistura racémica do composto com um agente de resolução oticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereómeros e recuperando os enantiómeros oticamente puros. A resolução dos enantiómeros pode ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos do invento, ou usando complexos dissociáveis (por exemplo, sais diasteroméricos cristalinos). Os diastereómeros possuem distintas propriedades físicas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividades, etc.) e podem ser rapidamente separados tomando vantagem dessas diferenças. Os diastereómeros podem ser separados por cristalização fracionada, cromatografia ou técnicas de separação/resolução baseadas em diferenças de solubilidade. O enantiómero oticamente puro é então recuperado, em conjunto com o agente de resolução, através de qualquer meio prático que não resulte em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de esteroisómeros de compostos a

partir da sua mistura racémica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Em resumo, os compostos do invento podem ser feitos através de um processo que envolve:

a) o do Esquema Reacional I; e
b) opcionalmente conversão de um composto do invento num sal farmaceuticamente aceitável.
c) opcionalmente conversão de uma forma de sal de um composto do invento numa forma não sal;
d) opcionalmente conversão de uma forma não oxidada de um composto do invento num N-óxido farmaceuticamente aceitável;
e) opcionalmente conversão de uma forma de N-óxido de um composto do invento na sua forma não oxidada; e
f) opcionalmente resolução de um isómero individual de um composto do invento a partir de uma mistura de isómeros.

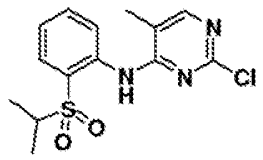
Até aqui como a produção dos materiais de partida não está particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos na técnica ou tal como descrito nos Exemplos aqui a seguir. Um especialista na matéria apreciará que as transformações anteriores são apenas representativas de

métodos de preparação dos compostos do presente invento e que outros métodos bem conhecidos podem ser similarmente usados. Os compostos do invento (e compostos relacionados que não são parte do invento) são exemplificados nos Exemplos seguintes:

Preparação de Intermediários

Intermediário 1

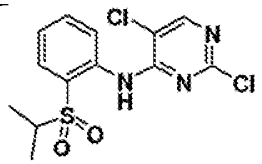
2-Cloro-N-(2-(iso-propilsulfonil)-fenil)-5-metil-pirimidin-4-amina



A uma suspensão de 730 mg de NaH numa mistura de DMF/DMSO (25/2,5 ml) é adicionada gota a gota a 0°C, 2,53 g (12,69 mmol) de 2-(*iso*-propilsulfonil)benzenamina em DMF/DMSO (10 ml, razão 9/1). A solução é agitada durante 30 minutos a 0°C e 4,11 g (25,3 mmol, 2eq.) de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina é diluída em 10 ml de DMF/DMSO razão 9/1), é adicionada gota a gota. A solução é aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após processamento, o produto em bruto é diretamente cristalizado a partir de CH_3CN frio em várias porções para dar origem a 2-cloro-*N*-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina sob a forma de cristais de cor creme pálida: ESMS *m/z* 326,1 (M+H+).

Intermediário 2

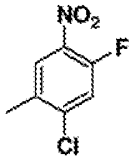
Síntese de 2,5-dicloro-*N*-(2-(*iso*-propilsulfonil)-fenil)pirimidin-4-amina



Usando o mesmo procedimento que descrito para a síntese da 2-cloro-*N*-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina, 2,5-dicloro-*N*-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina é isolada como um sólido de cor creme ESMS m/z 346.0 (M + H+).

Intermediário 3

2-Cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno

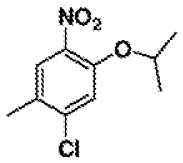


A uma solução de 100 g (0,7 mol) de 2-cloro-4-fluorotolueno em 250 ml de H_2SO_4 concentrado é adicionado, gota a gota, 85 g (0,875 mol) de KNO_3 a 0°C (a adição de toda a quantidade de KNO_3 é acabada no prazo de 1 hora). A mistura avermelhada é lentamente aquecida até à temperatura ambiente durante a noite e deitada sobre gelo esmagado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas,

secas com $MgSO_4$ e concentradas. O óleo em bruto é então purificado sobre uma grande camada de sílica (eluente: 97/3 hexanos/EtOAc) para dar origem a 2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno sob a forma de um óleo amarelo pálido que solidifica em repouso. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 Mz): 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

Intermediário 4

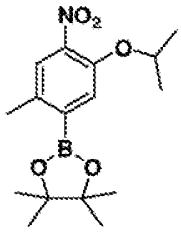
2-Cloro-4-isopropoxi-5-nitrotolueno



A uma solução de 25 g (0,131 mol) de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno em 250 ml de 2-propanol é adicionado 208 g (0,659 mol, 5 eq.) de Cs_2CO_3. A mistura é agitada a 60°C durante a noite e a maior parte do 2-propanol é evaporada sob pressão reduzida. É adicionada água e a solução é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas, secas com $MgSO_4$ concentradas e o produto em bruto é filtrado sobre um tampão de sílica (eluente: 95/5 hexanos/EtOAc) para daro origem a 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrotolueno sob a forma de um sólido amarelo fofo.

Intermediário 5

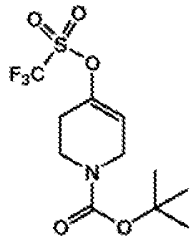
Éster pinacólico do ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxifenilborónico



Uma mistura de 5,09 g de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrotolueno (0,02216 mol), 6,20 g (0,02437 mol) de diborano de pinacol, 595 mg (0,00212 mol) de PCy_3, 1,014 g (0,00108 mol) de Pd_2dba_3 e 3,16 g (0,0322 mol) de KOAc em 100 ml de dioxano seco é aquecido a 100°C durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução escura é filtrada em Celite e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo em bruto é purificado com cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: 95/5 hexanos/EtOAc) para dar origem ao éster pinacólico do ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxifenilborónico sob a forma de um óleo que solidifica em repouso. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 Mz): 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 1,35 (s, 12H).

Intermediário 6

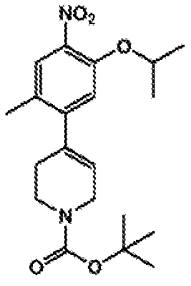
Éster terc-butílico do ácido 4-trifluorometanossulfoniloxi-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico



Uma solução de N-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (10,17 g, 0,05 mol) em THF (100 ml) é adicionada, gota a gota, agitando vigorosamente, a uma solução arrefecida (-78°C) de LDA (40 ml de uma solução 1,5 M em ciclo-hexanos, 0,06 mol) em THF (100 ml) sob atmosfera de N_2. A mistura reacional é deixada a -78°C, durante 30 min, antes de se adicionar uma solução de fenil-trifluorossulfonimida (19,85 g, 0,055 mol) em THF (50 ml). Então a mistura reacional é aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 3 h. A reação é terminada a 0°C com 100 ml de NH_4Cl aquoso saturado e filtrada através de Celite. O filtrado é adicionado a 100 ml de EtOAc e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com H_2O, seca com $MgSO_4$ e concentrada. O produto em bruto é purificado através de cromatografia rápida em coluna de sílica (0-30% EtOAc em hexanos como eluente e verificado por TLC corado com 2% de $KMnO_4$ em EtOH) para dar origem ao éster terc-butílico do ácido 4-trifluorometanossulfoniloxi-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico sob a forma de um óleo amarelo.

Intermediário 7

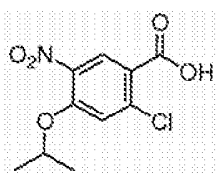
Éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico



A uma solução de éster pinacólico do ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxifenilborónico (2,04 g, 6,4 mmol) e éster terc-butílico do ácido 4-trifluorometanossulfoniloxi-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico (3,2 g, 9,6 mmol) em 110 ml de DME/H_2O (10:1 v/v) é adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (365 mg, 0,32 mmol) e Cs_2CO_3 (4,2 g, 12,8 mmol). A mistura reacional é aquecida sob atmosfera de N_2 a 80°C durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é filtrada através de Celite e o filtrado é diluído com 100 ml de EtOAc, sequencialmente lavada com H_2O, salmoura e finalmente concentrada in vacuo. O produto em bruto é purificado através de cromatografia rápida em coluna de sílica (5-15% EtOAc em hexanos como eluente) para dar origem ao éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico sob a forma de um óleo amarelo. ^1H RMN (CD_3OD, 400 Mz): 7,59 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,67 (largo s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Intermediário 8

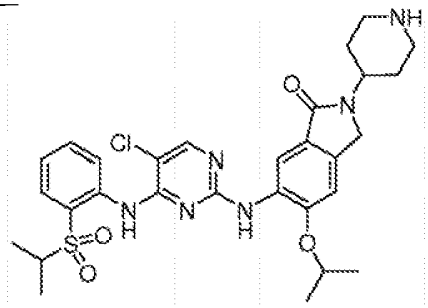
Ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrobenzóico



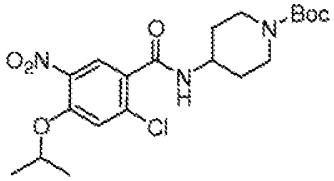
Uma mistura de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzóico (5,0 g, 22,8 mmol) e carbonato de césio (29,7 g, 91,1 mmol) em 2-propanol (100 ml) é aquecido a 50°C durante a noite. O solvente é removido *in vacuo* e é adicionado 100 ml de água. HCl aquoso concentrado é adicionado gota a gota a esta solução a 0°C até pH=2. O produto precipitado que se forma é isolado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para dar origem ao ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrobenzóico.

Exemplo 1

6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-di-hidroisoindol-1-ona



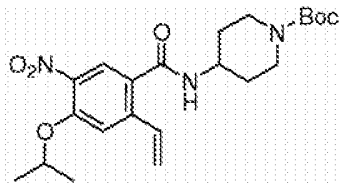
Passos 1 e 2: éster terc-butílico do ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilamino)-piperidino-1-carboxílico



A uma solução de ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-

nitrobenzóico (**Intermediário 8**, 10 g, 38,5 mmol) em DCM (200 ml) e DMF (1 ml) é lentamente adicionado cloreto de tionilo (9,17 g, 77 mmol) através de uma seringa. A mistura é agitada durante 3 horas, e é então concentrada até à secura. O sólido branco obtido, cloreto de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrobenzoílo, é seco sob vácuo. A uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-aminopiperidino-1-carboxílico (1,44 g, 7,2 mmol) e trietilamina (3 ml, 21,6 mmol) em DCM (100 ml), é lentamente adicionado cloreto de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrobenzoílo (2 g, 7,2 mmol) dissolvido em DCM (10 ml) através de uma seringa. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e então é concentrada. O sólido obtido é dissolvido em acetato de etilo e é lavado com água e salmoura, respetivamente. Após evaporação do solvente, o composto do título é obtido sob a forma de um sólido amarelo claro e é diretamente usado no passo seguinte sem mais purificação.

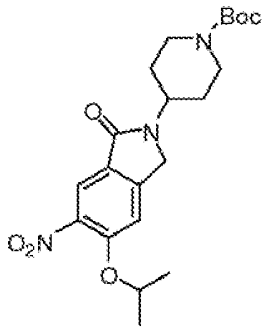
Passo 3: éster terc-butílico do ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidino-1-carboxílico



A uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilamino)-piperidino-1-carboxílico (7,2 mmol) obtido no passo anterior, éster dibutílico do ácido vinilborónico (1,72 g, 9,4 mmol) e

carbonato de sódio (5,34 g, 50,4 mmol) em THF/H_2O (100/25 ml) é adicionado diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (II) (442 mg, 5% mmol). A mistura é purgada com N_2 durante 3 min e aquecida a 90°C sob atmosfera de N_2 durante a noite num balão de fundo redondo equipado com um condensador. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e deitada numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A mistura é extraída com acetato de etilo (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com salmoura e concentrados. O produto em bruto é purificado com cromatografia em coluna de sílica gel (40% acetato de etilo em hexanos) para dar origem ao éster terc-butílico do ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidino-1-carboxílico.

Passos 4, 5 e 6: éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico



Éster terc-butílico do ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidino-1-carboxílico obtido do passo anterior (1,9 g, 4,38 mmol) é dissolvido em DCM (100 ml) e é arrefecido a -78°C. O_3 (g) é borbulhado na solução até a cor da solução se tornar azul/cinzento. A

solução é então purgada com N_2 (g) até a cor azul desaparecer. A solução é aquecida até à temperatura ambiente e tratada com resina de trifenilfosfina (5 g) pré-intumescida em DCM (100 ml). Após 30 minutos, a mistura é filtrada, o filtrado é concentrado e o resíduo resultante é dissolvido em DCM/TFA (100 ml / 25 ml). A esta mistura é adicionado trietilsilano (4,6 ml, 17,5 mmol). A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é concentrada e redissolvida em DCM. A solução de DCM é lavada com HCl aquoso 1N (3 x 20 ml). As camadas aquosas combinadas são tratadas com NaOH aquoso concentrado até pH = 12. A camada aquosa é extraída com acetato de etilo (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. Um sólido amarelo claro é obtido após evaporação do solvente orgânico.

O sólido é dissolvido numa mistura de metanol e trietilamina (100 ml, 9:1 v/v). A esta mistura é adicionado dicarbonato de di-terc-butilo (680 mg, 3,1 mmol). Após agitação a 50°C durante 30 minutos, a mistura é concentrada e purificada através de cromatografia rápida em coluna de sílica gel (eluente: 40-50% acetato de etilo em hexanos) para dar origem ao éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8,19 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,74 (q, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (d, 6H).

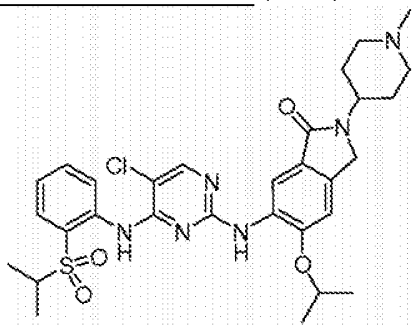
Passos 7, 8 e 9

A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico do passo anterior (850 mg, 2 mmol) em metanol, é adicionado Pd/C (10% sobre carbono, 100 mg). A mistura é hidrogenada sob atmosfera de hidrogénio gasoso. Após 4 horas, a mistura é filtrada e concentrada. A anilina obtida, sob a forma de um sólido amarelo, é usada no passo seguinte sem purificação adicional. A uma mistura do produto em bruto (2 mmol) do passo anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (**Intermediário 2**, 770mg, 2,2 mmol), carbonato de césio (1,3 g, 4 mmol) e xanftos (115 mg, 0,2 mmol) em THF (20 ml), é adicionado acetato de paládio (22 mg, 5% mmol) num tubo de microondas. A mistura é purgada com N_2 durante 3 min. O tubo selado é aquecido a 150°C durante 20 min sob irradiação de microondas. A mistura é arrefecida, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em coluna de sílica gel (eluente: 40-65% acetato de etilo em hexanos) para dar origem a um sólido amarelo. O sólido é tratado com DCM/TFA (1/1, 10 ml) durante 1 h seguido de concentração sob vácuo. Purificação final usando RP LC-MS preparativa dá origem a 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-di-hidroisoindol-1-ona (**178**) sob a forma de um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,60-9,50 (br, 1H), 9,34-9,21 (br, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s,

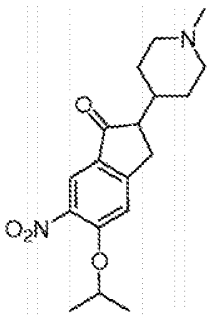
1H), 7,91 (dd, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 2,30 (d, 6H); ESMS m/z 599,2 (M + H+).

Exemplo 2

6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino-1-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (**181**)



Passo 1: 5-Isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona



A uma solução de 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-indan-1-ona (**Exemplo 1, Passo 5**) em THF (5 mL) e metanol (5 ml) é adicionado formaldeído (104,2 µl, 1,39 mmol) e 10 gotas de AcOH sequencialmente. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 1 h, e

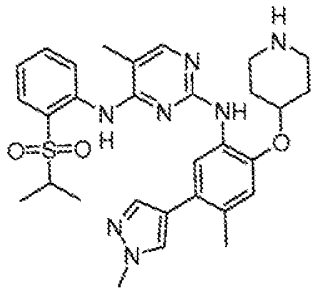
então cianoboro-hidreto (175,1 mg, 2,78 mmol) é adicionado numa porção, e a mistura reacional é agitada durante 30 min adicionais. A reação é terminada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e concentrada *in vacuo* para dar origem a um resíduo oleoso. Este óleo é repartido entre EtOAc e salmoura, o extracto orgânico é seco com Na_2SO_4, filtrado e concentrado sob vácuo. Cromatografia em sílica gel (5% MeOH em DCM) dá origem a 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona; MS m/z 333,2 (M+1).

Passos 2 e 3

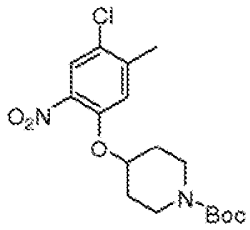
Seguindo os procedimentos previamente descritos (**Exemplo 1, Passos 7 e 8**) usando o produto do Passo 1 forma-se o composto do título 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-1-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (**181**) sob a forma de um sólido branco. ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,46 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,74(t, 1H), 7,36(t,1H), 7,33(s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,41(s, 2H), 4,29(m, 1H), 3,65(m, 2H), 3,44(m, 1H), 3,17(t, 2H), 2,79(s, 3H), 2,07(m, 2H), 1,98(d, 2H), 1,28(d, 6H), 1,14(d, 6H); MS m/z 613 (M+1).

Exemplo 3

5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**35**)



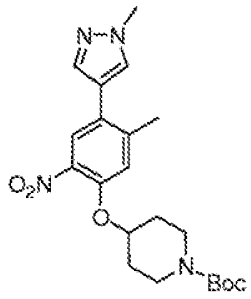
Passo 1: éster terc-butílico do ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico



A uma mistura de 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol (3,752 g, 20,0 mmol), éster terc-butílico do ácido 4-hidroxipiperidino-1-carboxílico (4,83 g, 24 mmol) e trifenilfosfina (6,23 g, 24 mmol) em 75 ml de THF é adicionado asodicarboxilato de diisopropilo (4,73 ml, 245 mmol) em várias porções, a 22°C, durante 1 h. A mistura reacional é agitada à mesma temperatura durante 2 h adicionais. A mistura reacional é concentrada in vacuo. O resíduo é recolhido em 50 ml de éter e deixado em repouso, a 22°C, durante 14 h. Os cristais resultantes são removidos por filtração. O filtrado é concentrado in vacuo e o resíduo é purificado numa coluna como 220 g de SiO_2 (ISCO)usando um gradiente de 20 a 40% de acetato de etilo em hexanos como eluente, dando origem ao éster terc-

butílico do ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico sob a forma de um óleo viscoso amarelo escuro. MS (ES+); 315,1 (MH+ - C4H8), 393,1 (MNa+).

Passo 2: éster terc-butílico do ácido 4-[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidino-1-carboxílico



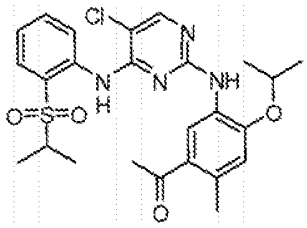
Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico do passo anterior (375,8 mg, 1,01 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (Boron Molecular, 224,4 mg 1,08 mmol), fosfato de potássio tribásico mono-hidratado (392 mg), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg) e diciclofosfinobifenilo (43 mg) em 4 ml de 1,4-dioxano/H_2O (3/1) é aquecido num tubo selado, a 150°C, durante 20 min, sob radiação de microondas. A mistura reacional é filtrada através de um pequeno tampão de Celite, seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo é purificado usando uma coluna de SiO_2 (ISCO) dando origem ao éster terc-butílico do ácido 4-[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidino-1-carboxílico. MS (ES+); 417,3 (MH+), 439,2 (MNa+).

Passos 3, 4 e 5

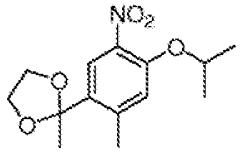
Utilizando o mesmo procedimento que descrito na síntese do **Exemplo 1** (Passos 7, 8 e 9) e purificação final usando RP LC-MS preparativa obtém-se 5-metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N^4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenyi]-pirimidino-2,4-diamina (**35**). MS (ES+): 576,3 (MH+).

Exemplo 4

1-(5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil-amino-]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (**36**)



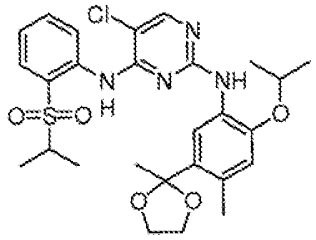
Passo 1: 2-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano



Uma mistura de 1-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-etanona (0,788 g, 3,32 mmol), etilenoglicol (1,8 ml), e ácido p-toluenossulfónico mono-hidradato (6,3 mg) em 60 ml de benzeno é aquecida sob refluxo num dispositivo de Dean-Stark durante 18 horas. A mistura reacional é diluída

com 100 ml de acetato de etilo e sucessivamente lavada com 100 ml de cada um de $NaHCO_3$ aquoso saturado, H_2O e salmoura saturada. A fase orgânica é seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada in vacuo, dando origem a 2-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano sob a forma de cristais amarelos. MS (ES+): 282,2 (MH+).

Passos 2 e 3: 5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina



Utilizando os mesmos procedimentos que os descritos na síntese do **Exemplo 1** (Passos 7 e 8) usando 2-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano do passo anterior como material de partida e purificação usando cromatografia em sílica gel (gradiente de 2% a 20% de EtOAc em hexanos) dá-se origem a 5-cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina sob a forma de um sólido branco. MS (ES+): 561,2 (MH+).

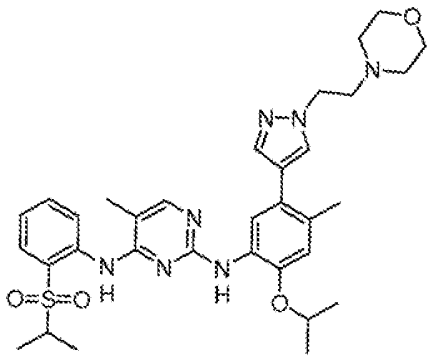
Passo 4

Uma solução de 5-cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-

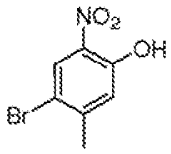
5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina do passo anterior (84 mg, 0,15 mmol) em 5 ml de 1,4-dioxano é tratada com 1 ml de HCl 1N aquoso, a 22°C, durante 2 h. A reação ocorre e dá origem a 1-(5-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (**36**). MS (ES+): 517,2 (MH+).

Exemplo 5

N2-{2-Isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**37**)



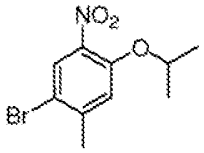
Passo 1: 4-Bromo-5-metil-2-nitrofenol



4-Bromo-3-metilfenol (1,122 g, 6,00 mmol) e Yb $(CF_3SO_3)_3$ (372 mg) em 30 ml de diclorometano é tratado com

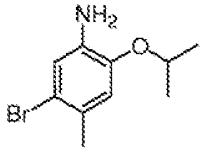
0,38 ml de HNO_3 conc. a 22°C. Após agitação à mesma temperatura, durante 1 h, 0,1 ml adicionais de HNO_3 conc. é adicionado, e a mistura reacional é agitada durante uma hora adicional. A mistura reacional é lavada com H_2O, seca com sulfato de magmésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado usando uma coluna de SiO_2 (ISCO), dadndo origem a uma mistura de 4-bromo-5-metil-2-nitrofenol sob a forma de cristais amarelos e o seu subproduto regioisómero como cristais laranja.

Passo 2: 1-Bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benzeno



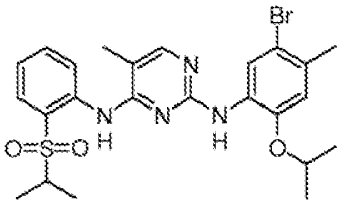
A uma mistura de 4-bromo-5-metil-2-nitrofenol do passo anterior (0,66 g, 2,84 mmol), 2-propanol (0,262 ml) e trifenilfosfina (894 mg) em 10 ml de THF é adicionado asodicarboxilato de diisopropilo (0,671 ml) a 22°C. A mistura reacional é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado usando uma coluna de SiO_2 (ISCO), dando origem a 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitrobenzeno sob a forma de um sólido amarelo claro.

Passo 3: 5-Bromo-2-isopropoxi-4-metilfenilamina



Ao 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitrobenzeno do passo anterior (0,734 g, 2,68 mmol) e ferro (pó, 325 mesh, 1,05 g) em 20 ml de etanol é adicionado 1 ml de HCl aquoso com arrefecimento num banho de gelo. A seguir a esta adição, a mistura reacional é aquecida sob refluxo durante 2 h. Então 0,5 g de ferro adicional é adicionado e a mistura reacional é aquecida sob refluxo durante 2 h adicionais. A mistura reacional é arrefecida e filtrada através de um tampão de Celite. O filtrado é concentrado in vacuo, dando origem a 5-bromo-2-isopropoxi-4-metilfenil-amina sob a forma de um óleo laranja. O produto é usado para o passo seguinte sem mais purificação.

Passo 4: N2-(5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina



5-Bromo-2-isopropoxi-4-metilfenilamina do passo anterior (537 mg, 2,20 mmol) e 2-cloro-*N*-(2-(*iso*-propil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina (**Intermediário 1**, 652 mg, 2,00 mmol) na presença de ácido metanossulfónico (0,143 ml) em 45 ml de 2-propanol são condensados, a 140°C, durante 30 min, num tubo selado sob irradiação de microondas. Desenvolvendo a reação, é obtido N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-

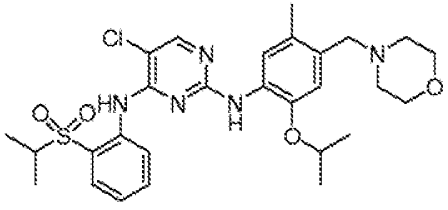
sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina. MS (ES+): 535,1 (MH+).

Passo 5

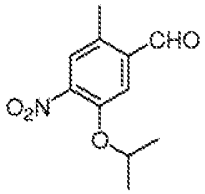
Uma mistura de N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina do passo anterior (53 mg, 0,099 mmol), 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina (Boron Molecular, 61 mg 0,20 mmol), K_3PO_4 (58 mg), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg), e triciclo-hexilfosfina (8 mg) em 1 ml de 1,4-dioxano/H_2O (3/1 v/v) é aquecida num tubo selado a 150°C durante 20 min sob radiação de microondas. A mistura reacional é filtrada através de um pequeno tampão de Celite e concentrada. Purificação final usando RP LC-MS preparativa dá origem a N2-{2-isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**37**). MS (ES+): 634,3 (MH+).

Exemplo 6

5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**60**)



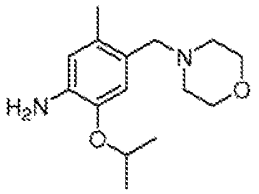
Passos 1 e 2: 1-Cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitrobenzeno



A uma mistura de 1-cloro-2-metil-4-nitro-5-isopropoxibenzeno (**Intermediário 4**, 870 mg, 3,77 mmol), éster dibutílico do ácido vinilborónico (1,24 ml, 5,6 mmol) e carbonato de sódio (2,8 g, 26,4 mmol) em THF/H_2O (20/5 ml) é adicionado diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (132 mg, 5% mmol). O tubo reacional é selado, a mistura é purgada com N_2 durante 3 min e então aquecida a 90°C sob atmosfera de N_2 durante noite. A reação é arrefecida até à temperatura ambiente e deitada numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A mistura reacional em bruto é extraída com acetato de etilo (3 x 100 ml). Os extractos orgânicos são combinados, lavados com salmoura e concentrados. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10% de acetato de etilo em hexanos) para dar origem a 1-metil—5-nitro-4-propoxi-2-vinilbenzeno sob a forma de um sólido amarelo. O -metil—5-nitro-4-propoxi-2-vinilbenzeno obtido do passo anterior (360 mg, 1,63 mmol) é dissolvido em DCM (20 ml) e é arrefecido a -78°C. O_3 (g) é borbulhado na solução até a cor da solução se tornar azul/cinzento. A solução é então purgada com N_2 (g) até a cor azul desaparecer. A solução é aquecida até à temperatura ambiente e tratada com resina de trifenilfosfina (2 g) pré-intumescida em DCM (30 ml). Após

30 min, a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado para dar origem a 2-metil-4-nitro-5-propoxibenzaldeído sob a forma de um sólido amarelo.

Passos 3 e 4: 2-Isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina



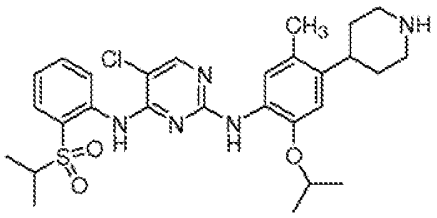
A uma solução de 2-metil-4-nitro-5-propoxibenzaldeído no passo anterior (34 mg, 0,152 mmol) em MeOH/THF (0,5/0,5 ml), é adicionado ácido acético (5 gotas). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (20 mg, 0,30 mmol) é então adicionado. Após agitação durante 30 min, a reação é terminada por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A mistura reacional é extraída com acetato de etiolo (3 x 5 ml). As fases orgânicas são combinadas e concentradas para dar origem ao produto de amina sob a forma de um óleo amarelo que é diretamente usado para o passo seguinte sem mais purificação. À solução do produto obtido no passo anterior em metanol (5 ml), é adicionado Pd/C (10% sobre carbono, 2 mg). A mistura é hidrogenada sob 1 atm de hidrogénio. Após 4 horas, a mistura é filtrada e concentrada. O produto de anilina obtido (sólido amarelo) é usado no passo seguinte sem mais purificação.

Passo 5

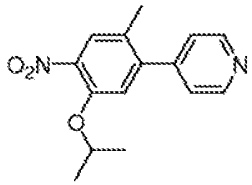
A uma mistura do produto de anilina obtido no passo anterior (0,152 mmol) (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (**Intermediário 2**, 52 mg, 0,152 mmol), carbonato de césio (99 mg, 0,30 mmol) e xanftos (8 mg, 0,02 mmol) em THF (2 ml), é adicionado acetato de paládio (2 mg, 5% mmol) num tubo de microondas. A mistura é purgada com N_2 durante 3 min e então o tubo selado é aquecido a 150°C durante 20 min, sob irradiação de microondas. A mistura reacional é filtrada, concentrada e purificada através de RP LC-MS preparativa acionada por massa para dar origem ao composto do título 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**60**) sob a forma de um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,35 (s, 1H), 8,38 (d, 1H0, 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,70-4,63 (br, 1H), 4,30-4,18 (br, 2H), 4,15-4,10 (br, 2H), 4,00-3,97 (br, 2H), 3,52-3,46 (br, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95-2,84 (br, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, 12H); ESMS *m/z* 574,2 (M + H+).

Exemplo 7

5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina

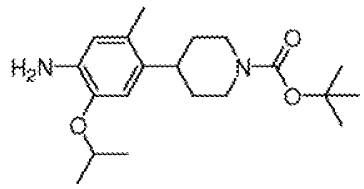


Passo 1: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina



Ácido 4-piridinoborónico (147 mg, 1,20 mmol, 1,1 equiv.) é dissolvido numa mistura 2:1 v/v de dioxano e H_2O (15 ml) e N_2 é borbulhado ao longo de 5 minutos. Tris-(dibenzilideno-acetona)dipaládio (0) (100 mg, 0,109 mmol, 0,1 equiv.), 2-diciclo-hexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenilo (112 mg, 0,272 mmol, 0,25 equiv.), 1-cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-benzeno (**Intermediário 4**, 250 mg, 1,09 mmol, 1,0 equiv.) e K_3PO_4 (462 mg, 2,18 mmol, 2,0 equiv.) são adicionados sob uma atmosfera de N_2. O vaso reacional é selado e aquecido com irradiação de microondas até 150°C durante 20 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é diluída com acetato de etilo e lavada com NaOH aquoso 1N (2x), a camada orgânica é então seca com Na_2SO_4 e filtrada. Após concentração, o produto em bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (gradiente de hexanosa 30% de acetato de etilo em hexanos) para dar origem a 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-piridina sob a forma de um sólido castanho: ESMS *m/z* 273,1 (M + H+).

Passos 2 e 3: éster terc-butílico do ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidino-1-carboxílico



4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-piridina do passo anterior (438 mg, 1,61 mmol) dissolvida em ácido acético (30 ml) é tratada com TFA (0,24 ml, 3,22 mmol) e PtO_2 (176 mg, 40% p/p). A mistura reacional é vigorosamente agitada sob 1 atm H_2 durante 36 horas. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é concentrado sob vácuo. O resíduo resultante é diluído com acetato de etilo e lavado com NaOH aquoso 1N (2x), a camada orgânica é então seca com Na_2SO_4 e filtrada. Após concentração, o produto em bruto (391 mg) é dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (30 ml). TEA é adicionado (0,44 ml, 3,15, 2 equiv.) seguido de Boc_2O (344 mg, 1,57 equiv., 1 equiv). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reacional é concentrada sob vácuo. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia em sílica gel (gradiente de hexanos a 30 de acetato de etilo em hexanos) para dar origem a éster terc-butílico do ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidino-1-carboxílico sob a forma de uma espuma pegajosa: ESMS *m/z* 293,1 (M-*t*Bu+H)+.

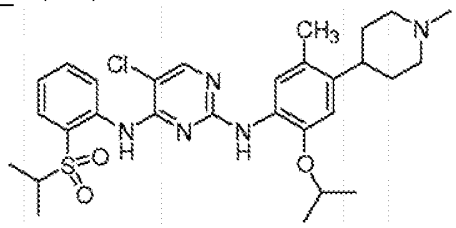
Passos 4 e 5

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidino-1-carboxílico (170 mg, 0,488 mmol) do passo anterior, 2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (**Intermediário 2**, 169 mg, 0,488 mmol, 1 equiv.), xantfos (28 mg, 0,049 mmol, 0,1 equiv.), acetato de paládio (5,5 mg, 0,024 mmol, 0,05 equiv.), e Cs_2CO_3 (477 mg, 1,46 mmol, 3 equiv.) são dissolvidos em THF anidro (6 ml). N_2 é borbulhado na mistura reacional durante 5 minutos e então o vaso reacional é fechado e aquecido com irradiação de microondas a 150°C durante 20 min. A mistura reacional é filtrada e o filtrado concentrado sob vácuo. Após concentração, o produto em bruto é purificado através de cromatografia em sílica gel (gradiente de hexanos a 30% de acetato de etilo em hexanos) para dar origem a éster terc-butílico do ácido 4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-il-amino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidino-1-carboxílico sob a forma de um filme amarelo: ESMS *m/z* 658,3 (M + H+). Este produto (105 mg, 0,160 mmol) é dissolvido em CH_2Cl_2 (3 ml) e tratado com TFA (3 ml). Após 45 min, a mistura reacional é concentrada sob vácuo. HCl 1N em Et_2O (5 ml x 3) é adicionado fazendo com que o produto de sal de HCl precipite. O solvente é removido por decantação. A resultante 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**66**) é seca sob alto vácuo gerando um pó esbranquiçado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + traços D_2O) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H),

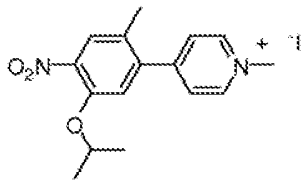
7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,22 (d, 6H), 1,13 (d, 6H); ESMS m/z 558,1 (M + H+).

Exemplo 8

5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**67**)

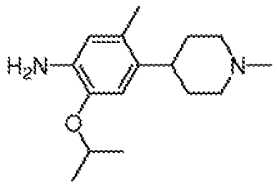


Passo 1: Iodeto de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridínio



4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina (**Exemplo 7, Passo 1**, 217 mg, 0,797 mmol) é dissolvido em THF anidro (9 ml). Iodometano (0,10 ml, 1,61 mmol, 2 equiv.) é adicionado e a mistura reacional é agitada a 40°C num tubo selado durante 2 dias. Os voláteis são removidos sob vácuo gerando iodeto de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridínio sob a forma de um sólido castanho: ESMS *m/z* 287,1 (M+).

Passo 2 e 3: 2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamina



Iodeto de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridínio do passo anterior (0,697 mmol) é dissolvido em CH_3OH (20 ml) e arrefece-se a 0°C. $NaBH_4$ (264 mg, 6,97 mmol, 10 equiv.) é lentamente adicionado. Após esta adição se ter completado, o banho de arrefecimento é removido e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação é terminada através da lenta adição de HCl aquoso 1N (14 ml). O CH_3OH é parcialmente removido por vácuo. O resíduo resultante é repartido entre EtOAc e NaOH aquoso 1N. NaOH aquoso a 50% adicional é adicionado até a camada aquosa ter pH > 12. A camada de EtOAc é lavada com NaOH aquoso 1N (2x), a camada orgânica é então seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob vácuo. Após concentração, o produto em bruto (175 mg) é dissolvido em ácido acético (10 ml). TFA (0,15 ml, 3 equiv.) e PtO_2 (53 mg, 30% p/p) são adicionados e a mistura reacional é colocada sob uma atmosfera de H_2 gasoso, a 50 psi num agitador de Parr, durante 14 horas. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é concentrado sob vácuo. O resíduo resultante é repartido entre EtOAc e NaOH aquoso 1N. NaOH aquoso a 50% adicional é adicionado até a camada aquosa ter pH > 12. A camada de EtOAc é lavada com NaOH aquoso 1N (2x), a camada orgânica é então seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob vácuo para dar origem a 2-

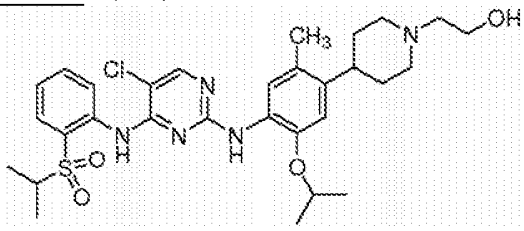
isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamina que é usada no Passo 4 sem mais purificação: ESMS *m/z* 263,2 (M + H+).

Passo 4

Utilizando os mesmos procedimentos que descritos na síntese do **Exemplo 7** (Passo 4) e purificação final usando RP LC-MS preparativa dá origem a 5-cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (67) sob a forma de um pó amarelo: (sal de HCl, DMSO-d_6 + traços D_2O) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,19 (d, 6H), 1,11 (d, 6H); ESMS *m/z* 572,2 (M + H+).

Exemplo 9

2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (**72**)

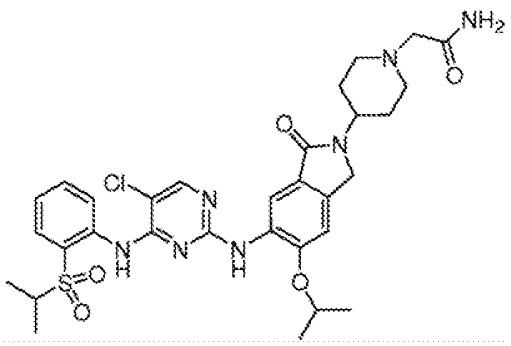


5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-

diamina (**Exemplo 7**, 0,087 mmol) é dissolvido em DMF anidro (1 ml). TEA (0,04 ml, 0,262 mmol, 3 equiv.) é adicionado seguido de 2-bromo-etanol (0,019 ml, 0,262 mmol, 3 equiv.) dissolvido em DMF anidro (0,7 ml). O vaso reacional é selado e aquecido a 70°C durante 12 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é diluída com acetato de etilo e lavada com NaOH aquoso 1N (5x), a camada orgânica é então seca com Na_2SO_4 e filtrada. Após concentração, o produto em bruto é purificado usando RP LC-MS preparativa para dar origem a 2-[4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (**72**) sob a forma de um pó amarelo: ESMS *m/z* 602,2 (M + H+).

Exemplo 10

2-[4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (**149**)

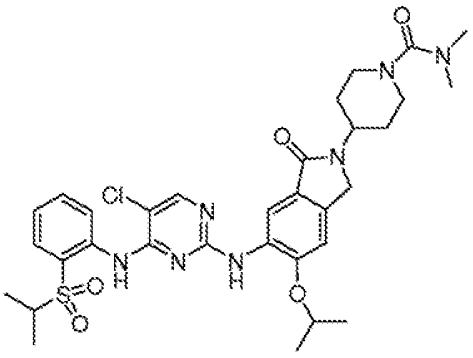


A uma mistura de 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sul-

fonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (**Exemplo 1**, 20 mg, 0,033 mmol) e trietilamina (23 µL, 0,165 mmol) em DMF (1,5 mL), é adicionada 2-bromo-acetamida (10 mg, 0,066 mmol). A mistura é agitada, a 60°C, durante horas. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é purificado através de RP LC-MS preparativa acionada por massa para dar origem ao composto do título 2-[4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (**136**) sob a forma de um sólido branco: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,41 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (br, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,19-4,15 (br, 2H), 3,87-3,78 (br, 2H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,40 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); ESMS *m/z* 656,2 (M + H+).

Exemplo 11

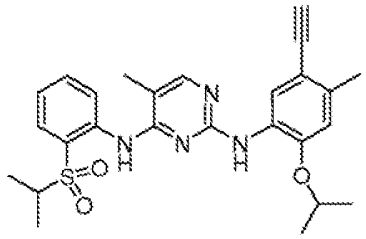
Dimetilamida do ácido 4-(6-{5-cloro-4-r2-(propano-2-sulfonil)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico **(155)**



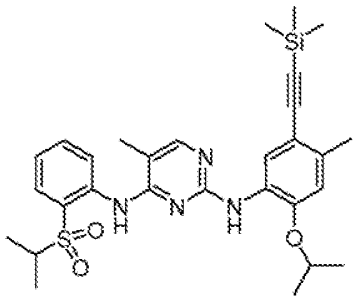
A uma mistura de 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (**Exemplo 1**, 20 mg, 0,033 mmol) e trietilamina (23 µL, 0,165 mmol) em DMF (1,5 mL) é adicionado cloreto de dimetilcarbamilo (11 mg, 0,1 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é purificado através de RP LC-MS preparativa acionada por massa para dar origem ao composto do título dimetilamida do ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico (155) sob a forma de um sólido branco: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,29 (s, 1H), 8,26 (br, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72(dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,36 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); ESMS *m/z* 670,2 (M + H+).

Exemplo 12

N2-(5-Etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**257**)



Passo 1: N2-(2-Isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina



Uma mistura de N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**Exemplo 5, Passo 4**, 110 mg, 0,21 mmol), etinil-trimetil-silano (0,14 mL), N,N-diisopropiletilamina (0,10 mL), $PdCl_2(FCN)_2$ (12 mg), $^tBu_3FBF_4$ (17 mg), e CuI (4 mg) em 1 ml de 1,4-dioxano é agitada, a 22°C, durante 20 h, seguido de aquecimento a 60°C, durante 2 h adicionais. A mistura reacional é filtrada através de um pequeno tampão de Celite e concentrada. O resíduo é purificado numa coluna com 4 g de SiO_2 (ISCO) usando um gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo em hexanos como eluente, dando origem a N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina sob a forma de um óleo viscoso amarelo.

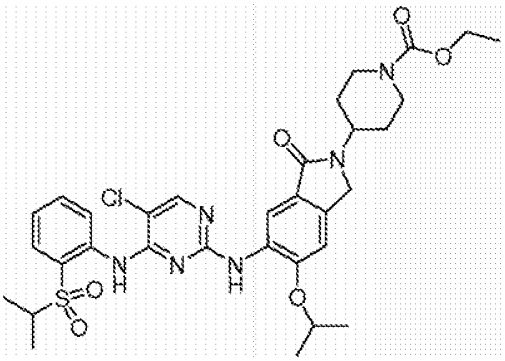
Passo 2

Uma solução de N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina do passo anterior (0,102 g, 0,18 mmol) em 2,5 ml de THF é tratada com TBAF (0,5 ml, 1M

em THF) e 30 µl de AcOH, a 22°C, durante 2 horas. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é purificado usando uma coluna com 4 g de SiO_2 (ISCO) dando origem a N2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**257**). MS (ES+): 479,2 (MH+).

Exemplo 13

Éster etílico do ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilaminol-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico (**175**)

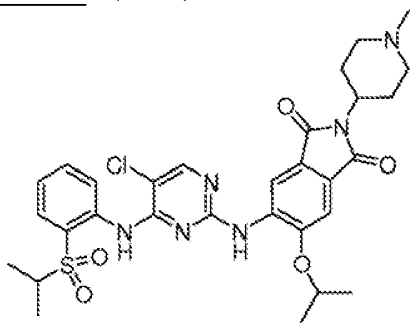


A uma mistura de 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (**Exemplo 1**, 15 mg, 0,025 mmol) e trietilamina (37,5 µL, 0,25 mmol) em DMF (0,5 mL), é adicionado cloroformato de etilo (5,4 mg, 0,05 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional em bruto é purificada através de RP LC-MS preparativa acionada por massa para dar origem ao composto do título éster etílico do ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilaminol-5-

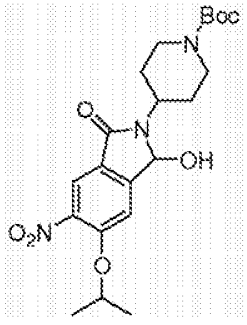
isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico **(175)** sob a forma de um sólido branco. ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,55 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (dd,1H), 7,74 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,92 (m 2H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).

Exemplo 14

5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindole-1,3-diona (**176**)

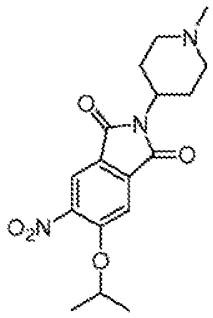


Passo 1: éster terc-butílico do ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico



Éster terc-butílico do ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinilbenzoilamino)-piperidino-1-carboxílico **(Exemplo 1, Passo 3,** 1,2 g, 2,77 mmol) dissolvido em 50 ml de DCM é arrefecido a -78°C. Ozono gasoso é borbulhado nesta solução até o material de partida ser consumido e então azoto gasoso é borbulhado na solução durante 5 minutos. A mistura reacional é aquecida até à temperatura ambiente. Resina de trifenilfosfina (2,77 g) em 10 ml de DCM é adicionada e a mistura resultante é agitada durante 1,5 h. A resina é removida por filtração e o filtrado é concentrado. Cromatografia em sílica gel (5% de MeOH em DCM) dá origem a éster terc-butílico do ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico; MS m/z 336,2 (M-Boc + H+).

Passos 2, 3 e 4: 5-Isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-diona



À solução de éster terc-butílico do ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico do passo anterior (173,9 mg, 0,4 mmol) em DMF (4 ml) é adicionado dicromato de piridínio (286,5 mg, 0,8 mmol) numa porção. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 h, a mistura reacional é deitada em 25 ml de água e o produto é extraído com EtOAc.

Os extractos orgânicos são secos com Na_2SO_4, filtrados e concentrados *in vacuo* para dar origem ao éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico em bruto, que é diretamente usado no passo seguinte sem mais purificação.

A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico gerado no passo anterior em 3 ml de DCM é adicionado TFA (3 ml). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Após concentração, é adicionada água (5 ml) à mistura reacional em bruto, a mistura resultante é neutralizada a pH=8 por adição de $NaHCO_3$ e o produto é extraído com DCM. Os extractos orgânicos são secos com Na_2SO_4, filtrados e concentrados *in vacuo* para dar origem à 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindol-1,3-diona que é diretamente usada no passo seguinte sem mais purificação.

A uma solução de 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindol-1,3-diona gerada no passo anterior em THF (5 ml) são adicionados formaldeído (30 µl, 0,4 mmol) e 2 gotas de AcOH, sequencialmente. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 1 h, e então cianoboro-hidreto de sódio (50,4 mg, 0,8 mmol) é adicionado numa porção e a mistura resultante é agitada durante 30 min adicionais. A reação é terminada por adição de NH_4Cl aquoso saturado seguido de concentração *in vacuo* para dar origem a um resíduo oleoso. Este óleo é repartido entre EtOAc e salmoura. O extracto orgânico é seco com Na_2SO_4, filtrado e

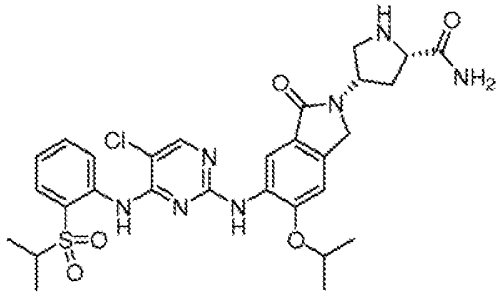
concentrado. Cromatografia em sílica gel (5% de MeOH em DCM) dá origem a 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-diona; MS m/z 347,2 (M+1).

Passos 5 e 6

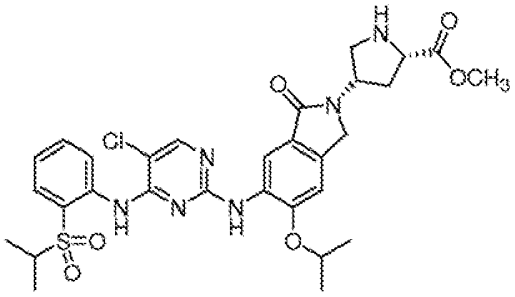
Seguindo os procedimentos previamente descritos **(Exemplo 1, Passos 7 e 8)** usando o produto do Passo 4 é gerado o composto do título 5-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindolo-1,3-diona **(176)** sob a forma de um sólido amarelo. ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,44 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,91(m, 2H), 4,25(m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,10(m, 2H), 2,77(s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,35 (d, 6H), 1,13 (d, 6H); MS m/z 627 (M+1).

Exemplo 15

Amida do ácido (2*S*,4*S*)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino1-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-pirrolidino-2-carboxílico (**177**)



Passo 1: éster metílico do ácido *(2S, 4S)*-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-pirrolidino-2-carboxílico



Seguindo os procedimentos previamente descritos (**Exemplo 1**) usando éster metílico de N-Boc-cis-4-amino-L-prolima em vez de éster terc-butílico do ácido 4-amino-piperidino-1-carboxílico, é gerado o éster metílico do ácido (2*S*, *4S)*-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-pirrolidino-2-carboxílico; MS m/z 643,2 (M+1).

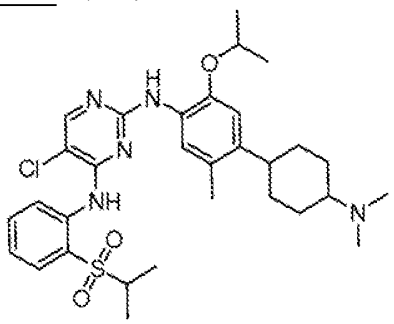
Passo 2

Éster metílico do ácido (2*S*, *4S)*-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-pirrolidino-2-carboxílico gerado no Passo 1 (20 mg, 0,03 mmol) é dissolvido numa solução de amoníaco 7N em MeOH (3 ml, 21 mmol). A solução resultante é aquecida usando irradiação de microondas a 120°C durante 1 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura reacional é concentrada *in*

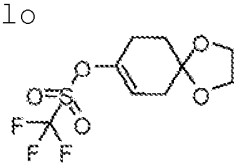
vacuo, neutralizada a pH=8 com $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída com DCM. Os extractos orgânicos são secos com Na_2SO_4, filtrados e concentrados *in vacuo* para dar origem à amida do ácido (2*S*,4*S*)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino1-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-pirrolidino-2-carboxílico (**177**) sob a forma de um sólido amarelo. ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,47(d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,43 (dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m,1H) 2,63 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,22 (d, 6H), 1,10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).

Exemplo 16

5-Cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**21**)

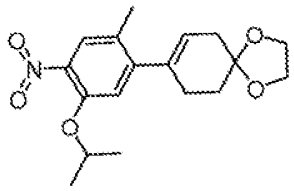


Passo 1: trifluorometanossulfonato de 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-ilo



Uma solução de KHMDS 0,5 M em tolueno (4,7 ml, 2,34 mmol) é adicionada a uma solução de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (1,80 mmol) e N-feniltrifluorometanossulfonimida (2,34 mmol) em THF seco (18 mL) a -78°C sob atmosfera de árgon. Após agitação a -78°C, durante 4 horas, a mistura é adicionada com H_2O, extraída com éter dietílico e seca com $MgSO_4$. Após processamento e cromatografia rápida em sílica (hexano/EtOAc 90:10), é isolado o trifluorometanossulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilo: ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,66 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (t, 2H), MS (ES+): 289,0 (M+1)+.

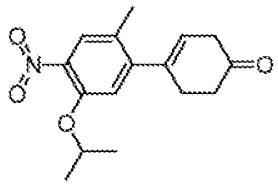
Passo 2: 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno



Uma solução agitada do trifluorometanossulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilo (0,03 mmol) e 2-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Intermediário 5**, 0,04 mmol) em THF (3 mL), contendo [$Pd(PPh_3)_4$] (0,013 mmol) e $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (0,045 mmol), é aquecida a 80°C sob atmosfera de árgon durante 16 horas. Após processamento e cromatografia rápida em sílica (hexano/EtOAc 4:1), 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-

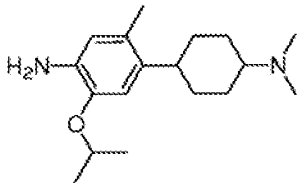
1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno é obtido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,62 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,89 (t, 2H), 1,29 (d, 6H), MS (ES+): 334,16 (M+1)+.

Passo 3: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclo-hex-3-enona



Uma solução de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclo-hex-3-enona (0,1 mmol) e dimetilamina (0,11 mmol) em 2 ml de 1,2-dicoloroetano, é adicionado AcOH (0,1 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (0,11 mmol). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 10 horas. Após processamento e cromatografia rápida em sílica obtém-se (CH_2Cl_2/MeOH 9:1), 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclo-hex-3-enamina. MS (ES+): 319,19 (M+1)+.

Passo 5: 4-(4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilanilina



A uma solução de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclo-hex-3-enamina (0,1 mmol) em 10 ml

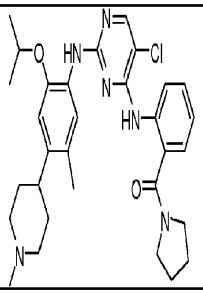
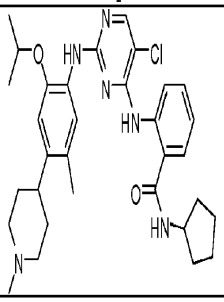
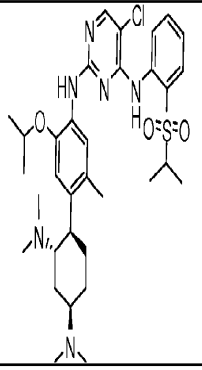
de MeOH, é adicionado Pd/C (5 mg) sob atmosfera de árgon. A suspensão é agitada sob 1 atm. H_2 durante 6 horas. Após filtração, o solvente é removido e é obtida 4-(4-(dimetil-amino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilanilina. MS (ES+): 291,24 (M+1)+.

Passo 6

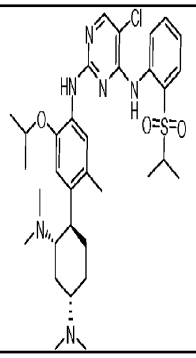
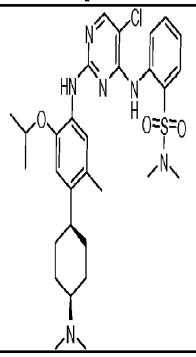
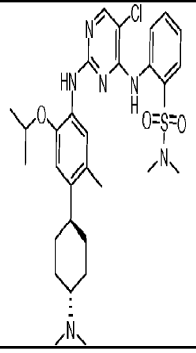
Seguindo o procedimento previamente descrito (**exemplo 7, Passo 4**) usando o produto do Passo 5 é gerado o composto do título 5-cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfo-nil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina (**21**). ^{1}H RMN (CD3OD, 400 MHz) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 6,89-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 4H), 1,64-2,01 (m, 8H), 1,25-1,32 (m, 12H); MS (ES+): 600,3 (M+1)+.

Exemplos de compostos do invento (e compostos relacionados que não são parte do invento), são mostrados a seguir.

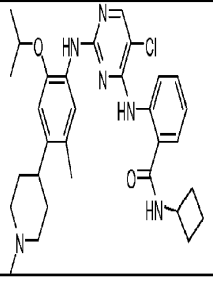
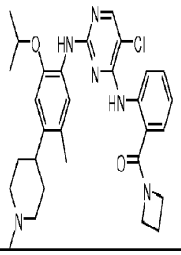
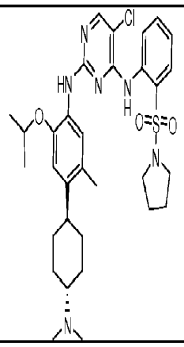
Tabela 1

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
1		MS (ES^+): 563,1 $(M+1)^+$.
	(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona	
2		MS (ES^+): 577,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida	
3		MS (ES^+): 643,3 $(M+1)^+$.
	N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-bis(dimetilamino) ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

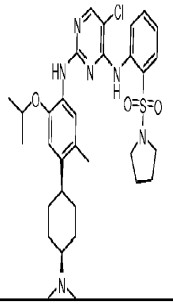
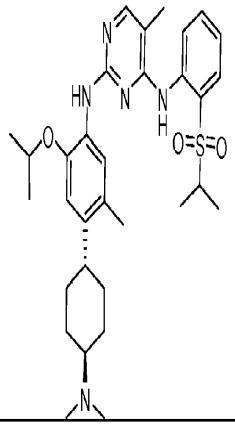
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
4		MS (ES^+): 643,3 $(M+1)^+$.
	N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimetilamino) ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
5		MS (ES^+): 601,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
6		MS (ES^+): 601,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

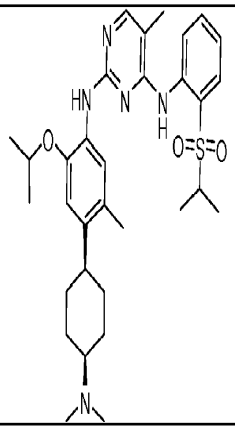
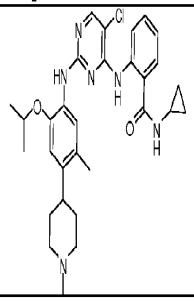
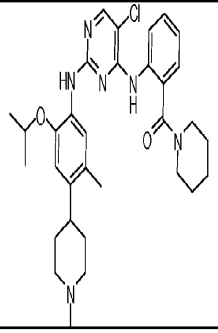
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
7		MS (ES^+): 563,1 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida	
8		MS (ES^+): 549,1 $(M+1)^+$.
	azetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona	
9		MS (ES^+): 627,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

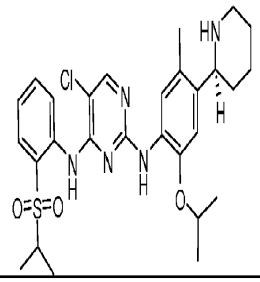
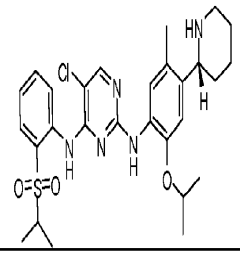
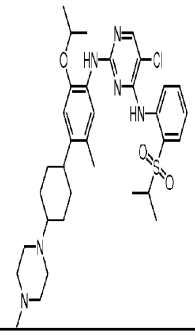
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
10		MS (ES^+): 627,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-((1S,4S)-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
11		MS (ES^+): 580,8 $(M+1)^+$.
	N2-(4-((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	

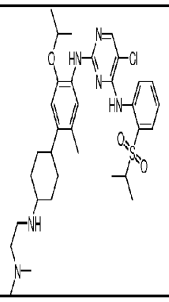
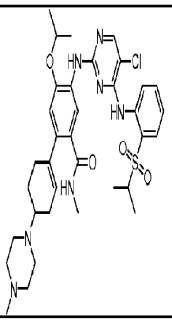
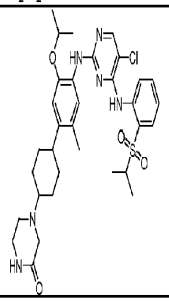
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
12		MS (ES^+): 580,8 $(M+1)^+$.
	N2-(4-((1S,4S)-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
13		MS (ES^+): 549,1 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida	
14		MS (ES^+): 577,1 $(M+1)^+$.
	(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona	

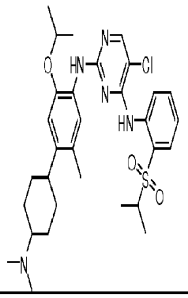
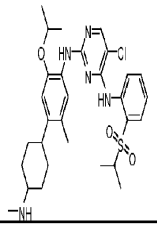
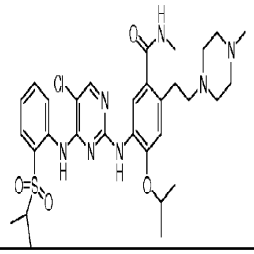
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
15		MS (ES^+): 558,1 $(M+1)^+$.
	(S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
16		MS (ES^+): 558,1 $(M+1)^+$.
	(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidino-2,4-diamina	
17		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,34-8,37 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 6,86-6,96 (d, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 3,34-3,53 (m, 1H), 2,15-2,91 (m, 12H), 1,94-1,97 (m, 4H), 1,23-1,72 (m, 20H); MS (ES^+): 654,8 $(M+1)^+$.
	(*cis*,*trans*) 5-cloro-N2-{2-isopropoxi-5-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclo-hexil]-fenil}-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	

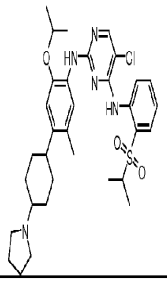
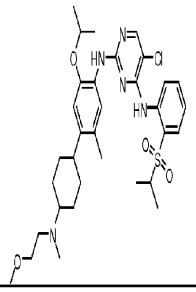
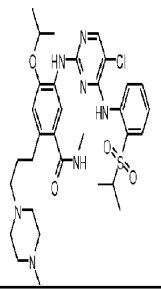
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
18		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,35-8,37 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,7-7,74 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 6,89-7,03 (d, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,01 (s, 6H), 2,81-2,84 (m, 1H), 1,25-2,30 (m, 24H); MS (ES^+): 643,3 $(M+1)^+$.
	(*cis*,*trans*) 5-cloro-N2-{4-[4-(2-dimetilamino-etil amino)-ciclo-hexil]-2-isopropoxi-5-metil-fenil}-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
19		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,51-8,56 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 2,66-3,32 (m, 15H), 1,22-2,21 (m, 18H); MS (ES^+): 696,2 $(M+1)^+$.
	5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclo-hex-1-enil]-benzamida	
20		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,34-8,36 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 6,90-7,01 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,36-3,62 (m, 6H), 1,65-2,42 (m, 12H), 1,24-1,31 (m, 12H); MS (ES^+): 655,3 $(M+1)^+$.
	4-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-ciclo-hexil]-piperazin-2-ona	

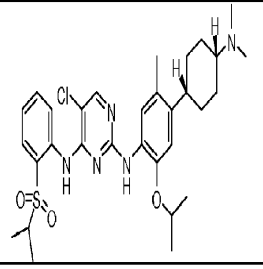
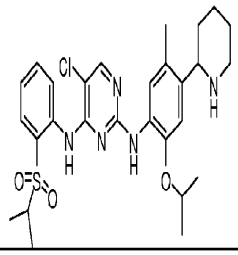
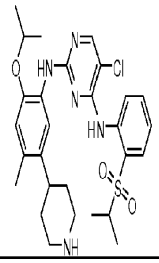
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
21		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 6,89-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 4H), 1,64-2,01 (m, 8H), 1,25-1,32 (m, 12H); MS (ES^+): 600,3 $(M+1)^+$.
	5-Cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
22		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,32-8,34 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,40-7,41 (d, 1H), 6,91-7,02 (d, 1H), 4,61-4,66 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 2,74-2,78 (d, 3H), 2,17-2,28 (m, 4H), 1,64-2,03 (m, 8H), 1,24-1,31 (m, 12H); MS (ES^+): 586,2 $(M+1)^+$.
	5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-metilamino-ciclo-hexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
23		MS (ES^+): 645,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)benzamida	

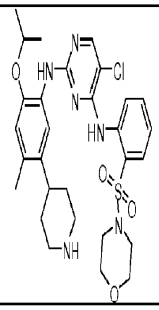
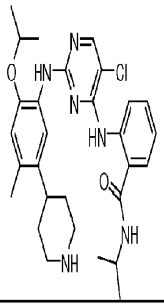
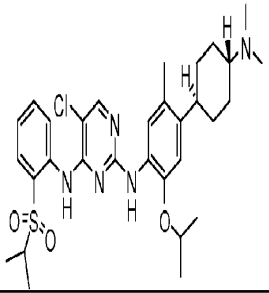
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
24		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 6,88-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,16-3,20 (m, 2H), 2,77-2,96 (m, 1H), 1,22-2,35 (m, 28H); MS (ES^+): 626,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-ciclo-hexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
25		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 6,90-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,32-3,77 (m, 8H), 2,90-2,99 (m, 3H), 2,77-2,96 (m, 1H), 1,22-2,33 (m, 24H); MS (ES^+): 644,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-ciclo-hexil}-5-metil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
26		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,44-8,46 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 8H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 5H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 12H); MS (ES^+): 658,3 $(M+1)^+$.
	5-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida	

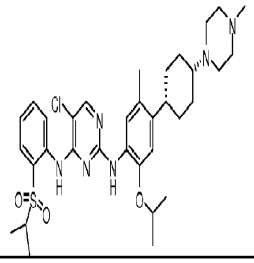
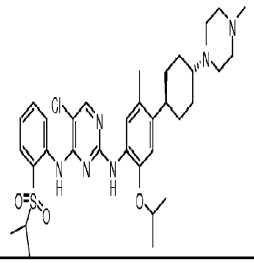
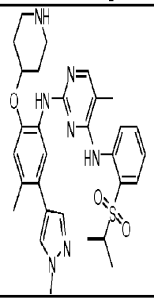
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
27		MS (ES^+): 600,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-((1S,4S)-4-(dimetilamino) ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
28		MS (ES^+): 558,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
29		MS (ES^+): 558,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidino-2,4-diamina	

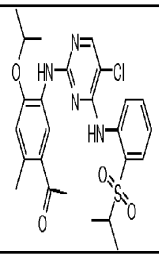
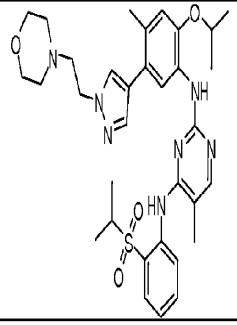
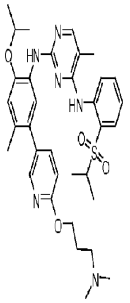
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
30		MS (ES^+): 601,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-2-(morfolinosulfonamido) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
31		MS (ES^+): 537,3 $(M+1)^+$.
	2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida	
32		MS (ES^+): 600,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

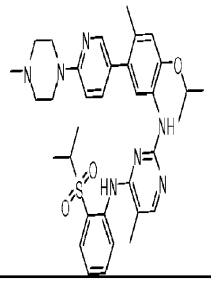
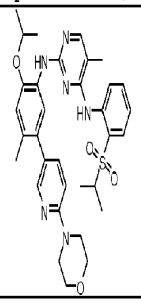
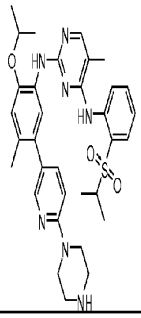
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
33		MS (ES^+): 655,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclo-hexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
34		MS (ES^+): 655,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclo-hexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
35		1,10 (6H, d, J=5,7), 1,89 (2H, br), 2,03 (2H, br), 2,16 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,05 (2H, br), 3,49 (3H, br), 3,89 (3H, s), 4,72 (1H, br), 7,06 (1H, s), 7,21 (1H, br), 7,30 (1H, br), 7,41 (1H, br,s), 7,46 (1H, br,s), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d, J= 7,4), 7,95 (1H, br), 8,04 (1H, br,s), 9,79 (2H, br,s), MS (ES^+): 576,3 $(M+1)^+$.
	5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	

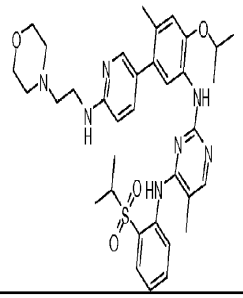
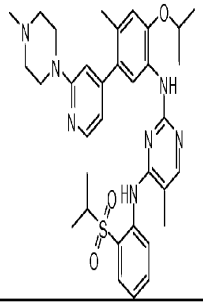
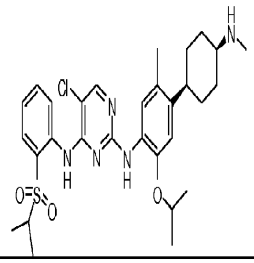
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
36		1,10 (6H, d, J=5,7), 1,89 (2H, br), 2,03 (2H, br), 2,16 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,05 (2H, br), 3,49 (3H, br), 3,89 (3H, s), 4,72 (1H, br), 7,06 (1H, s), 7,21 (1H, br), 7,30 (1H, br), 7,41 (1H, br,s), 7,46 (1H, br,s), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d, J= 7,4), 7,95 (1H, br), 8,04 (1H, br,s), 9,79 (2H, br,s), MS (ES^+): 517,2 $(M+1)^+$.
	1-(5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona	
37		1,14 (6H, d, J=6,8), 1,25 (6H, d, J=6,0), 2,12 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,52 (sobreposição com DMSO), 3,14 (2H, veri br,) 3,45 (1H, set, J=6,8), 3,70 (4H, veri br), 3,93 (2H, veri br), 4,6 (1 or 2H, br,S), 4,63 (1H, set, J= 6,1), 6,99 (1H, s), 7,23 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,78 (2H, m)7,91 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,33 (1H, br,s), sem anilino NH, MS (ES^+): 634,3 $(M+1)^+$.
	N2-{2-isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il] -fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
38		1,06 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (6H, s), 2,19 (2H, br,m), 2,80 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,39 (1H, m), 4,39 (2H, t, J=6,1), 4,70 (1H, set, J=6,1), 6,86 (1H, d, J=8,5), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, br,s), 7,35 (2H, br,s), 7,48 (1H, br,m)7,74 (1H, br,d, J=6,4), 7,84 (2H, br,s), 8,05
	N2-(5-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil sulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	(1H, br,s), 9,76 (1H, s), 10,15 (1H, br,s), MS (ES^+): 633,8 $(M+1)^+$.

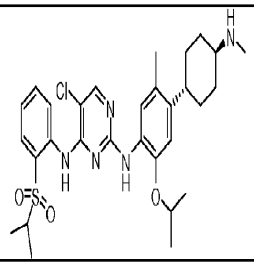
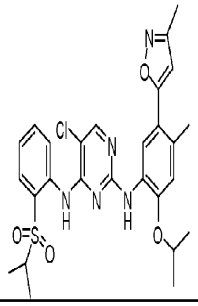
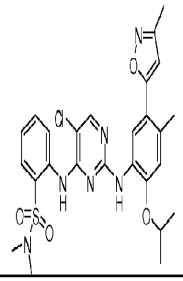
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
39		1,06 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (6H, s), 2,19 (2H, br,m), 2,80 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,39 (1H, m), 4,39 (2H, t, J=6,1), 4,70 (1H, set, J=6,1), 6,86 (1H, d, J=8,5), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, br,s), 7,35 (2H, br,s), 7,48 (1H, br,m)7,74 (1H, br,d, J=6,4), 7,84 (2H, br,s), 8,05 (1H, br,s), 9,76 (1H, s), 10,15 (1H, br,s), MS (ES$^+$): 630,8 (M+1)$^+$.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
40		1,08 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,59 (4H, br), 3,78 (4H, br), 4,70 (1H, sept, J=6,1), 7,02 (1H, br,s), 7,07 (1H, s),7,24 (1H, br,s), 7,35 (2H, br,s), 7,49 (1H, br,s), 7,75 (1H, br,d, J=6,8), 7,81 (1H, br,s), 7,86 (1H, br), 8,04 (1H, br,s), 9,76 (1H, br,s), MS (ES$^+$): 617,8 (M+1)$^+$.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
41		1,12 (6H, d, J=6,7), 1,31 (6H, d, J=6,0), 2,09 (3H, s), 2,18 (3H,s), 3,25 (4H, br,s), 3,39 (1H, sept, J=6,8), 3,75 (4H, br, t, J=5,1), 4,68 (1H, sept, J=6,1), 6,90 (1H, d, J=9,0), 6,98 (1H, s), 7,01 (1H, br,s), 7,11 (1H, br,s), 7,44 (1H, s), 7,47 (1H,s) 7,70 (1H, d, J=7,7), 7,92 (1H, s) 8,04 (1H, s), 8,23 (1H, br,s), 8,90 (1H, br,s), 8,94 (1H, br,s), MS (ES$^+$): 616,8 (M+1)$^+$.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	

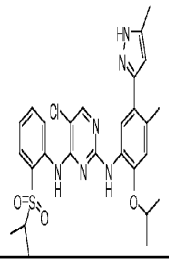
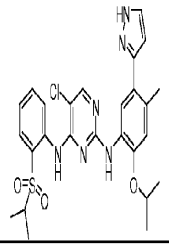
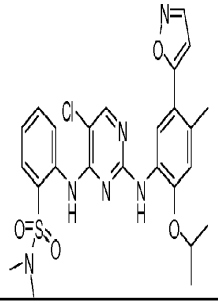
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
42		MS (ES^+): 660,8 $(M+1)^+$.
	N2-(5-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
43		1,13 (6H, d, J=6,8), 1,32 (6H, d, 6,0), 20,9 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,76 (3H, br,s), 3,1 (4H, veri br,), 3,38 (H_2O sobreposição), 3,40 (1H, set, J=6,8), 4,36 (1H, veri br), 4,70 (1H, sept, J=6,0), 6,60 (1H, d, J=4,7), 6,73 (1H, s), 7,00 (3h, br) 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,5), 7,95 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=5,1), 8,31 (1H, br,d, J=7,6), 8,91 (1H, s), 630,8 $(M+1)^+$.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
44		MS (ES^+): 586,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclo-hexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

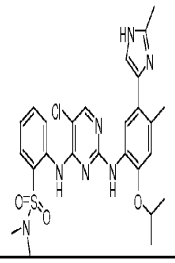
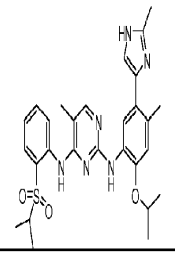
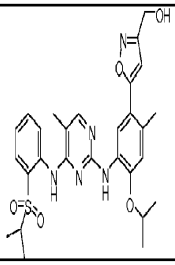
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
45		MS (ES^+): 586,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1R,4R)-4-(metilamino)ciclo-hexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
46		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,93 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (2H, m), 6,96 (1H, s), 6,18 (1H, s), 4,68 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,26 (6H, d, J = 6,0Hz), 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz) ,MS (ES^+): 556,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
47		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,74 (1H, m), 2,68 (6H, s), 2,43 (3H, s), 2,29 (3H,s), 1,32 (6H, d, J= 6,0 Hz),MS (ES^+): 557,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

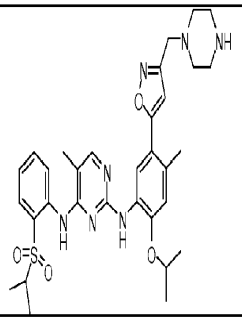
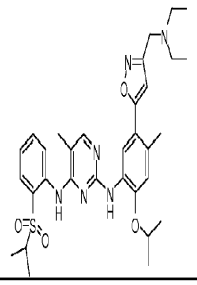
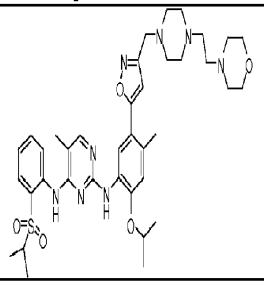
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
48		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,29 (1H, s), 8,13 (1H, bs), 7,97 (1H, s), 7,87 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,09 (1H,s), 6,41 (1H, s), 4,80 (1H, m), 3,40 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 555,2 (M+1)$^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
49		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,27 (1H, s), 8,20 (1H, bs), 7,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,81 (1H, bs), 7,67 (1H, s), 7,37 (2H, bs), 7,08 (1H,s), 6,45 (1H, s), 4,76 (1H, m), 3,38 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,35 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,8 Hz),MS (ES$^+$): 541,2 (M+1)$^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
50		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,31 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,03 (1H, bs), 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,17 (2H, bs), 6,99 (1H,s), 6,34 (1H, s), 4,69 (1H, m), 2,64 (6H, s), 2,39 (3H, s), 1,27 (6H, d, J = 6,0 Hz), MS (ES$^+$): 543,2 (M+1)$^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-(isoxazol-5-il)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

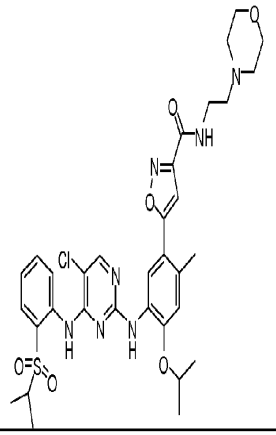
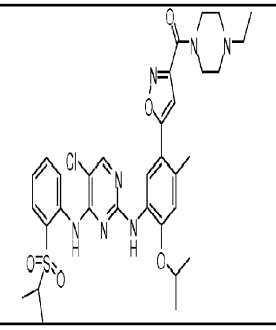
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
51		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,18 (1H, s), 7,94 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,29 (2H, bs), 7,21 (2H, bs), 7,00 (1H,s), 4,68 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,58 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,27 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), ,MS (ES$^+$): 556,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
52		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,10 (1H, bs), 7,90 (1H, s), 7,85 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,48 (1H, bs), 7,36 (2H, bs), 7,12 (1H,s), 4,70 (1H, m), 3,39 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,34 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,24 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 535,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
53		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,39 (1H, s), 8,31 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,98 (1H, s), 7,81 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,19 (1H, bs), 7,10 (1H, bs), 6,97 (1H, s), 6,29 (1H,s), 4,78 (1H, m), 4,66 (2H, s), 3,39 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,41 (6H, d, *J* = 5,6 Hz), 1,27 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 552,6 $(M+1)^+$.
	(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)metanol	

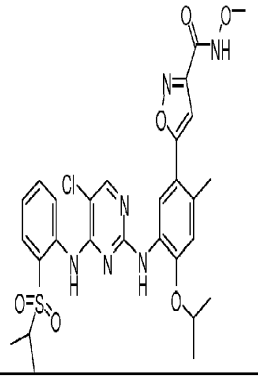
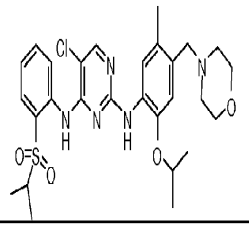
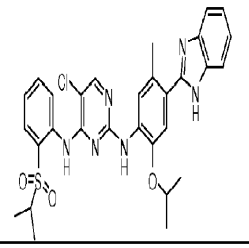
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
54		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,29 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,88 (1H, s), 6,25 (1H,s), 4,67 (1H, m), 3,59 (2H, s), 3,22 (1H, m), 3,03 (4H, bs), 2,61 (4H, bs), 2,35 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,30 (6H, d, J = 5,6 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 620,8 $(M+1)^+$.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
55		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,90 (1H, s), 6,47 (1H,s), 4,69 (1H, m), 4,19 (2H, s), 3,24 (1H, m), 3,00 (4H, bs), 2,38 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,22 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 607,8 $(M+1)^+$.
	N2-(5-(3-((dietilamino)metil)isoxazol-5-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
56		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,87 (1H, s), 6,25 (1H,s), 4,66 (1H, m), 3,61 (4H, m), 3,55 (2H, s), 3,21 (1H, m), 2,34-2,59 (12H, m), 2,35 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,29 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 733,4 $(M+1)^+$.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	

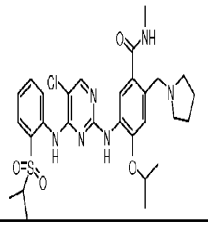
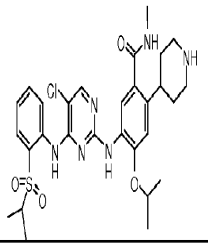
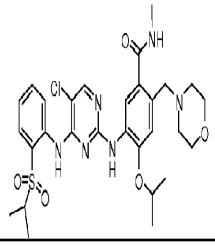
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
57		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,33 (1H, s), 8,17 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 7,92 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,91 (1H, s), 7,37-7,39 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,83 (1H, s), 4,84 (1H, m), 4,11 (2H, dd, *J* = 2,8 and 12,8 Hz) 3,83-3,88 (4H, m), 3,70 (2H, d, *J* = 12,4 Hz), 3,42-3,48 (3H, m), 3,21 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,36 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,26 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 698,2 $(M+1)^+$.
	5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-(2-morfolinoetil)isoxazole-3-carboxamida	
58		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,35-7,44 (2H, m), 7,15 (1H, s), 6,76 (1H, s), 4,85 (1H, m), 3,66-3,76 (4H, m) 3,38-3,43 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,42 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,37 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,27 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 682,3 $(M+1)^+$.
	(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona	

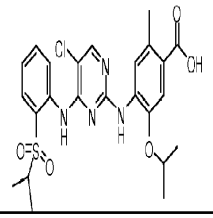
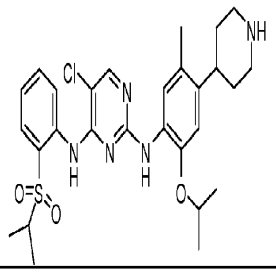
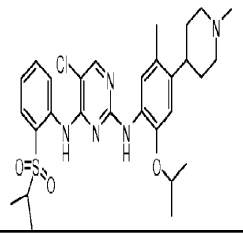
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
59		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,17 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, bs), 7,12 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,97 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,71 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,29 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz), MS (ES$^+$): 615,1 (M+1)$^+$.
	5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-metoxi-isoxazolo-3-carboxamida	
60		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10,35(s, 1H), 8,38 (d, 1H0, 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,70-4,63(br, 1H), 4,30-4,18 (br, 2H), 4,15-4,10 (br, 2H), 4,00-3,97 (br, 2H), 3,52-3,46 (br, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95-2,84 (br, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, 12H), MS (ES$^+$): 574,2 (M+1)$^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
61		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10,43 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,71-7,65 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,40-7,37 (, 3H), 4,46-4,43 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,15 (d, 6H), MS (ES$^+$): 591,2 (M+1)$^+$.
	N2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

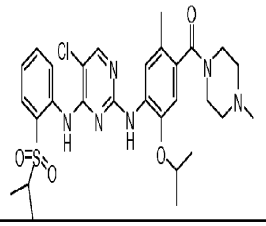
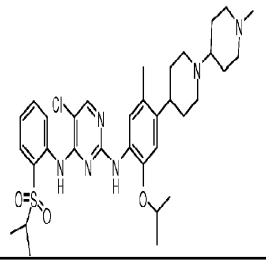
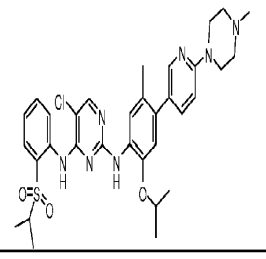
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
62		MS (ES^+): 601,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((pirrolidin-1-il)metil)benzamida	
63		^{1}H NMR: (DMSO-d_6 + traços de D_2O): δ 8,46(d,1H);8,30(s,1H); 7,83(s,1H);7,8 1 (s,1H);7,5 8(t,1); 7,33(t,1H); 6,88(s,1H); 4,65(m,1H); 3,37 (m,1H); 3,35(d,2H); 3,18 (m,1H); 2,98(m,2H); 2,65 (s,3H); 1,90(d,2H); 1,84(m,2H); 1,28 (d,6H); 1,17(d,6H), MS (ES^+): 602,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida	
64		^{1}H NMR: (DMSO-d_6 + traços de D_2O): δ 8,48(d,1H);8,36(s,1H); 8,27(s,1H); 7,82(dd,1H); 7,52 (m,1H); 7,36(d,1H); 7,33(s,1H); 4,76(m,1H); 4,39 (s, 2H); 4,01 (d,2H); 3,70(t,2H); 3,44 (m,1H); 3,36(d,2H); 3,19 (t,2H); 2,66(s, 3H);1,30(d,6H); 1,18(d,6H),MS (ES^+): 617,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(morfolinometil)benzamida	

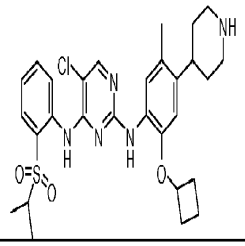
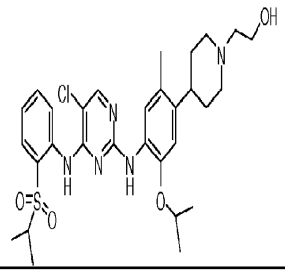
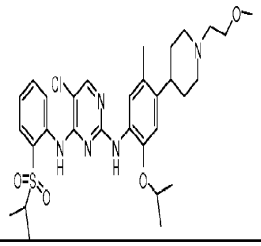
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
65		(sal de TFA, CD_3OD) δ 8,44 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H, parcialmente tapado pelo pico de CD_3OD), 2,36 (s, 3H), 1,41 (d, 6H), 1,31 (d, 6H), MS (ES^+): 519,1 $(M+1)^+$.
	Ácido 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilbenzóico	
66		(sal de HCl, DMSO-d_6 + traços de D_2O) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,22 (d, 6H), 1,13 (d, 6H), MS (ES^+): 558,1 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
67		(sal de HCl, DMSO-d_6 + traços de D_2O) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,19 (d, 6H), 1,11 (d, 6H), MS (ES^+): 572,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidino-2,4-diamina	

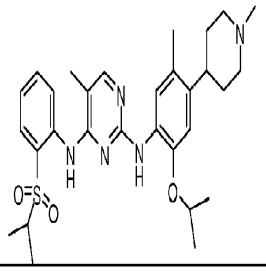
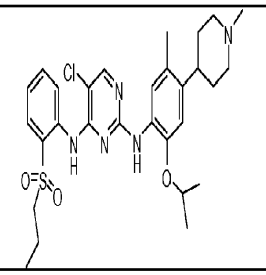
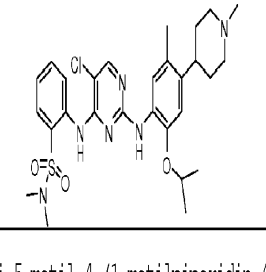
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
68		MS (ES^+): 601,2 $(M+1)^+$.
	(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	
69		MS (ES^+): 655,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
70		MS (ES^+): 650,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

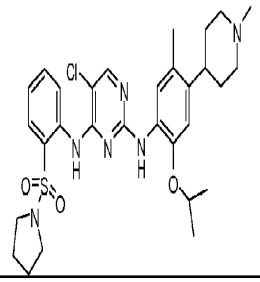
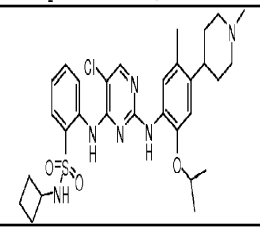
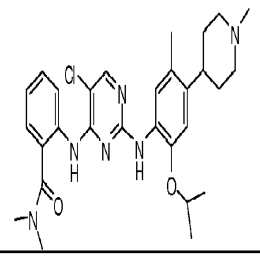
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
71		MS (ES^+): 570,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
72		MS (ES^+): 602,2 $(M+1)^+$.
	2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol	
73		MS (ES^+): 616,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

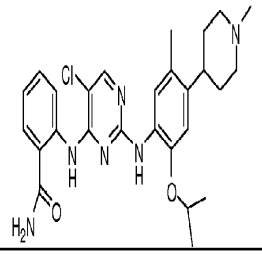
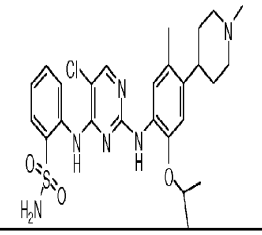
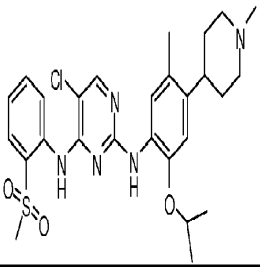
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
74		^{1}H NMR (HCl salt, DMSO-d6 + trace D2O, 400 MHz) 8,04 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 6H), MS (ES$^+$): 552,7 $(M+1)^+$.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
75		^{1}H NMR (HCl salt, CD_3OD, 400 MHz) 8,15 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,19 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 3H), MS (ES$^+$): 572,2 (M+1)+.MS (ES$^+$): 572,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
76		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,14 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES$^+$): 573,1 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

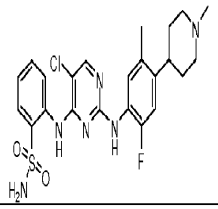
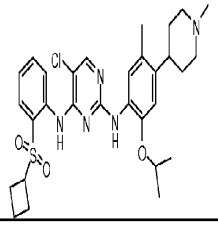
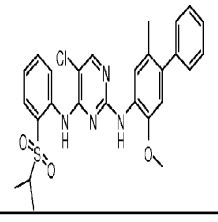
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
77		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,14 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,13 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES^+): 573,1 (M+1)+.MS (ES^+): 599,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
78		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,17 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (m, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES^+): 599,3 (M+1)+.
	5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
79		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,15 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES^+): 537,3 $(M+1)^+$.
	2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	

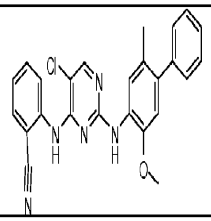
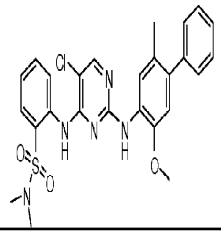
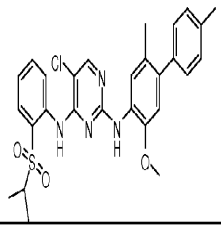
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
80		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES^+): 509,2 $(M+1)^+$.
	2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)benzamida	
81		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H),MS (ES^+): 545,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
82		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES^+): 544,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

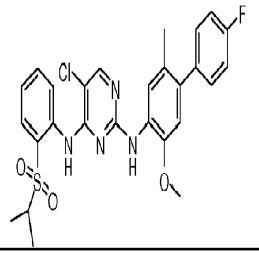
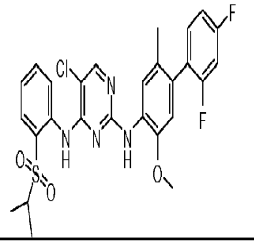
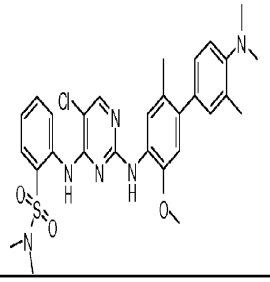
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
83		^{1}H NMR (sal de HCl, DMSO-d_6, 400 MHz) 9,61 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,81(m, 2H), MS (ES^+): 505,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
84		^{1}H NMR (sal de HCl, CD_3OD, 400 MHz) 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (m, 2H),1,89 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H), MS (ES^+): 584,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
85		MS (ES^+): 523,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	

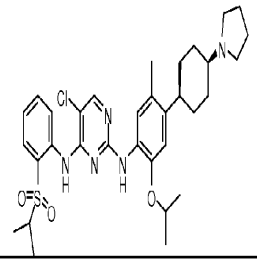
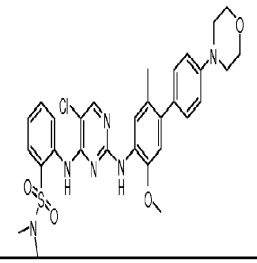
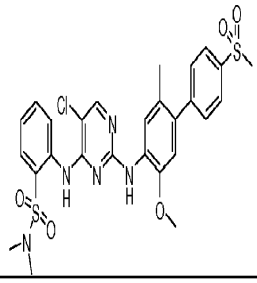
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
86		MS (ES^+): 442,1 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-cianofenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	
87		MS (ES^+): 524,1 (M+1)+.
	2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
88		MS (ES^+): 537,0 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-metilfenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	

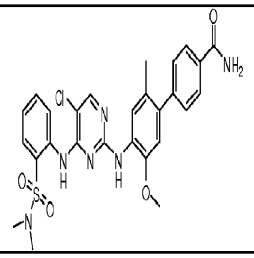
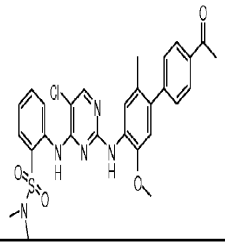
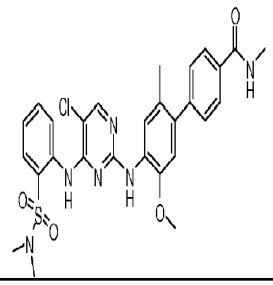
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
89		MS (ES^+): 541,1 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-fluorofenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	
90		MS (ES^+): 559,0 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(2,4-difluorofenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	
91		MS (ES^+): 581,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(4'-(dimetilamino)-5-metoxi-2,3'-dimetilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

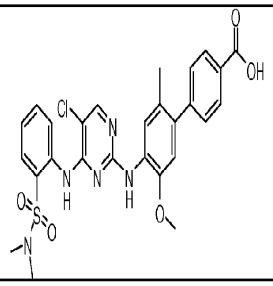
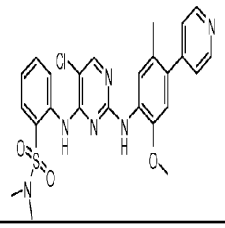
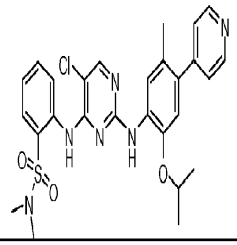
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
92		MS (ES^+): 626,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclo-hexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
93		MS (ES^+): 609,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-morfolinobifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
94		MS (ES^+): 602,1 (M+1)+.
	2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

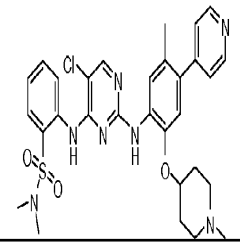
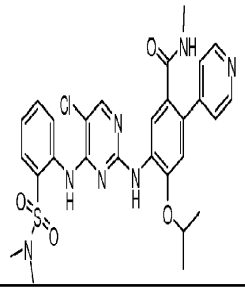
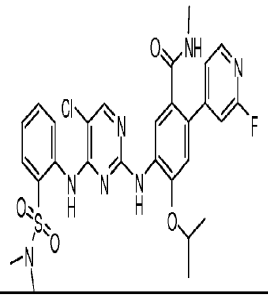
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
95		MS (ES^+): 567,2 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida	
96		MS (ES^+): 566,2 $(M+1)^+$.
	2-(2-(4'-acetil-5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
97		MS (ES^+): 581,2 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	

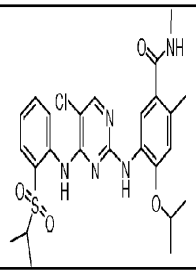
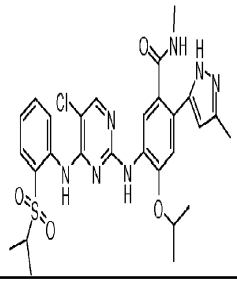
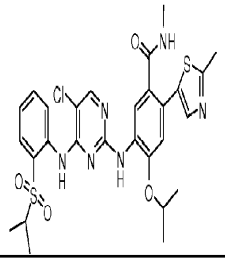
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
98		MS (ES^+): 568,1 $(M+1)^+$.
	Ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico	
99		MS (ES^+): 525,1 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
100		MS (ES^+): 553,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

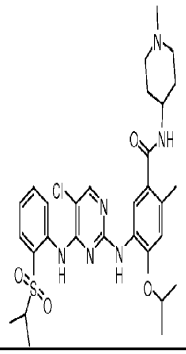
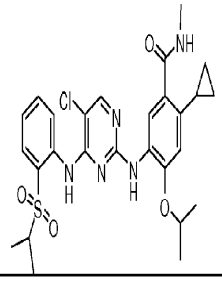
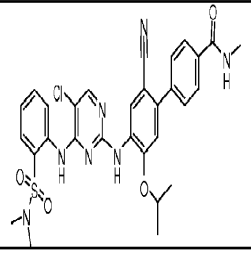
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
101		MS (ES^+): 608,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
102		MS (ES^+): 596,2 $(M+1)^+$.
	5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)benzamida	
103		MS (ES^+): 614,2 $(M+1)^+$.
	5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	

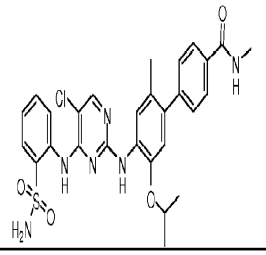
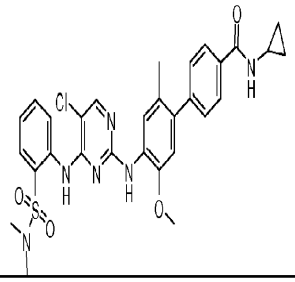
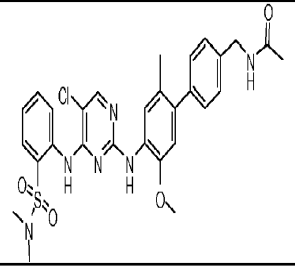
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
104		MS (ES^+): 532,0 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N,2-dimetilbenzamida	
105		MS (ES^+): 598,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	
106		MS (ES^+): 615,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)benzamida	

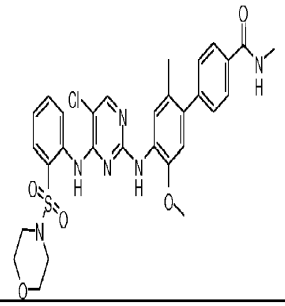
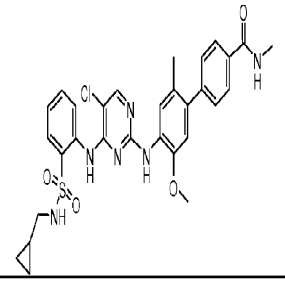
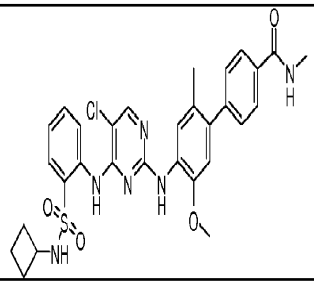
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
107		MS (ES^+): 615,2 (M+1)+.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida	
108		MS (ES^+): 558,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	
109		MS (ES^+): 620,2 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2'-ciano-5'-isopropoxi-N-metilbifenil-4-carboxamida	

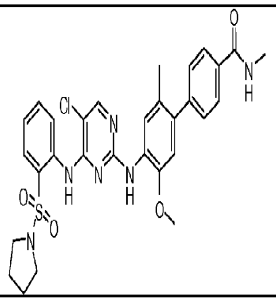
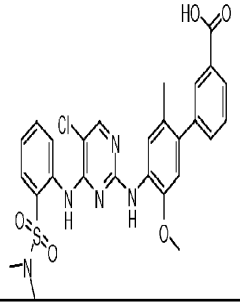
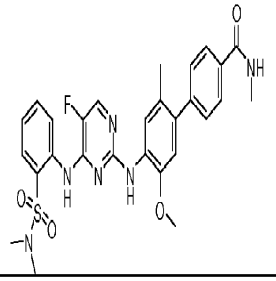
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
110		MS (ES^+): 581,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(sulfonilamino)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(3-metil-4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	
111		MS (ES^+): 607,2 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida	
112		MS (ES^+): 595,2 $(M+1)^+$.
	N-((4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)acetamida	

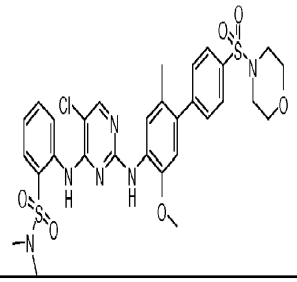
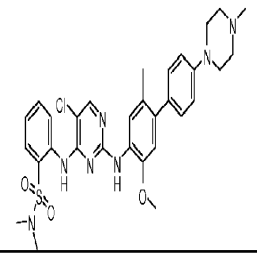
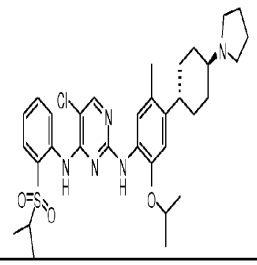
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
113		MS (ES^+): 623,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(morfolinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	
114		MS (ES^+): 607,1 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(N-(ciclopropilmetil) sulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	
115		MS (ES^+): 607,1 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(N-ciclobutilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	

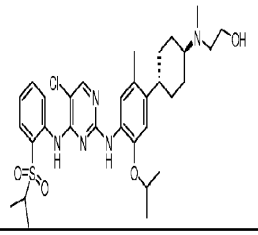
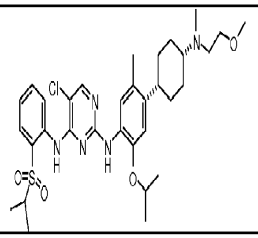
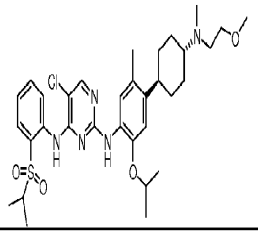
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
116		MS (ES^+): 607,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(pirrolidinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-acetamidometilfenil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	
117		MS (ES^+): 568,1 $(M+1)^+$.
	ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-3-carboxílico	
118		MS (ES^+): 565,2 $(M+1)^+$.
	4'-(4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	

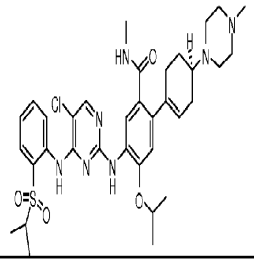
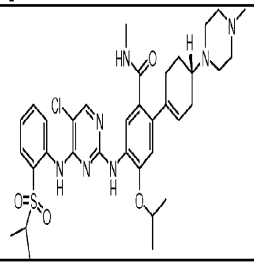
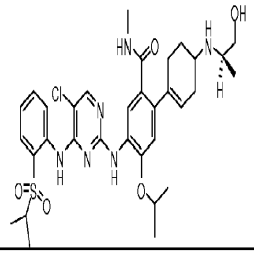
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
119		MS (ES^+): 673,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
120		MS (ES^+): 622,2 $(M+1)^+$.
	2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(4-metilpiperazin-1-il)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
121		MS (ES^+): 626,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1R,4R)-4-(pirrolidin-1-il)ciclo-hexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

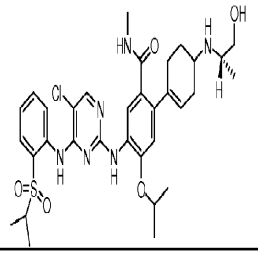
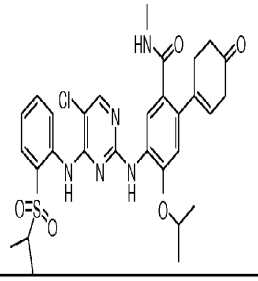
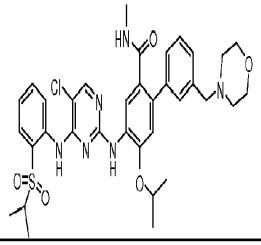
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
122		MS (ES^+): 630,3 $(M+1)^+$.
	2-(N-((1R,4R)-4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)ciclo-hexil)-N-metilamino)etanol	
123		MS (ES^+): 644,3 $(M+1)^+$.
	N2-(4-((1S,4S)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
124		MS (ES^+): 644,3 $(M+1)^+$.
	N2-(4-((1R,4R)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

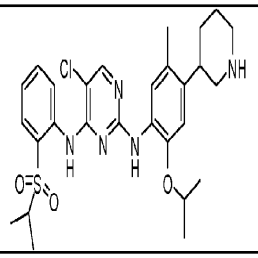
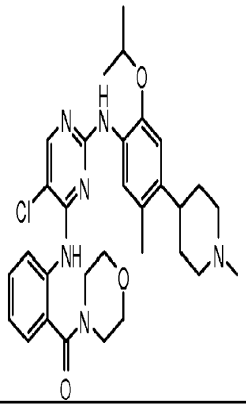
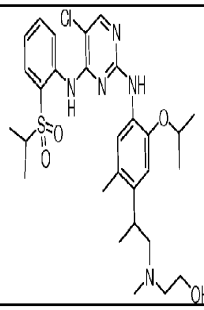
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
125		MS (ES^+): 696,3 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclo-hex-1-enil)benzamida	
126		MS (ES^+): 696,3 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((S)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclo-hex-1-enil)benzamida	
127		MS (ES^+): 671,3 $(M+1)^+$.
	2-(4-((R)-1-hidroxipropan-2-ilamino)ciclo-hex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	

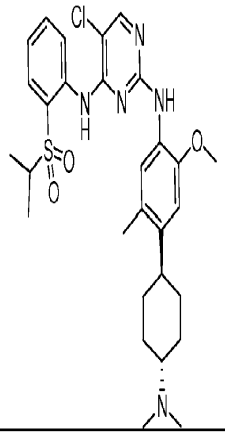
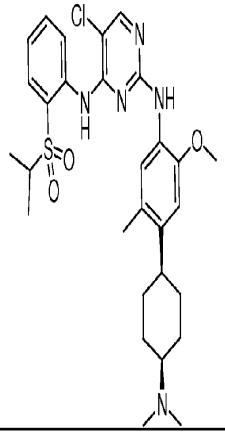
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
128		MS (ES^+): 671,3 $(M+1)^+$.
	2-(4-((S)-1-hidroxipropan-2-ilamino)ciclo-hex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	
129		MS (ES^+): 612,2 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(4-oxociclo-hex-1-enil)benzamida	
130		MS (ES^+): 693,3 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-(N-metilcarboxamido)-4-(3-metil-4-(3-morfolinometil)-fenil)pirimidino-2,4-diamina	

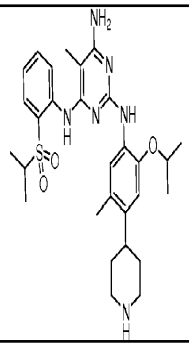
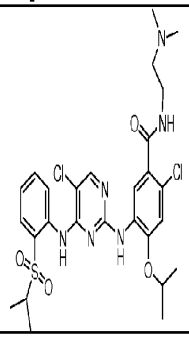
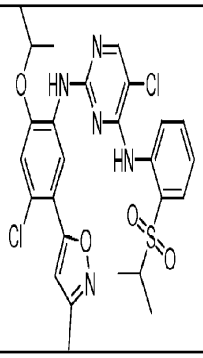
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
131		MS (ES^+): 558,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
132		MS (ES^+): 579,1 $(M+1)^+$.
	(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona	
133		MS (ES^+): 590,1 $(M+1)^+$.
	2-((2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil) propil)(metil)amino)etanol	

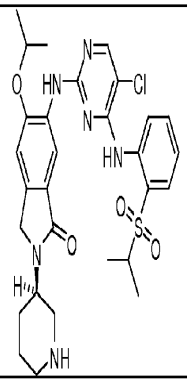
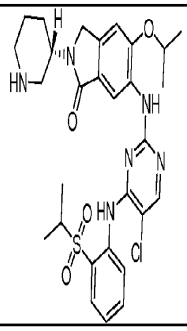
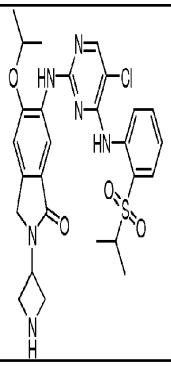
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
134		MS (ES^+): 572,1 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-((1R,4R)-4-(dimetilamino) ciclo-hexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
135		MS (ES^+): 572,1 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclo-hexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	

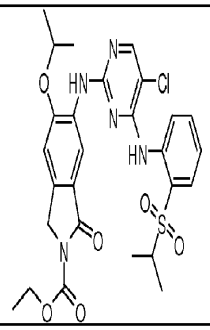
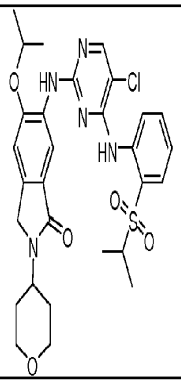
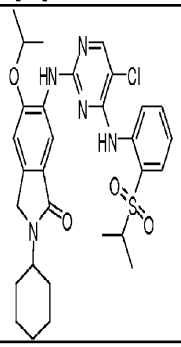
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
136		MS (ES^+): 552,7 $(M+1)^+$.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4,6-triamina	
137		MS (ES^+): 610,0 $(M+1)^+$.
	5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-isopropoxibenzamida	
138		MS (ES^+): 577,5 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(4-cloro-2-isopropoxi-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

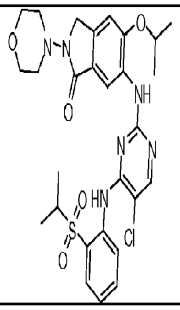
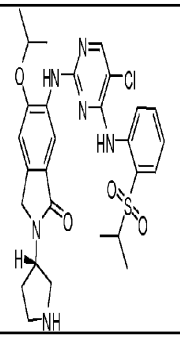
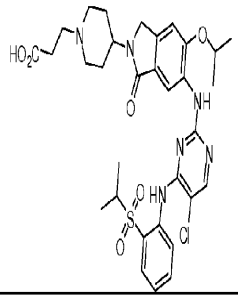
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
139		MS (ES^+): 599,2 $(M+1)^+$.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona	
140		MS (ES^+): 599,2 $(M+1)^+$.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona	
141		MS (ES^+): 571,2 $(M+1)+$.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(azetidin-3-il)-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	

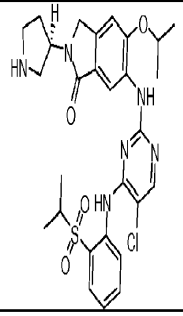
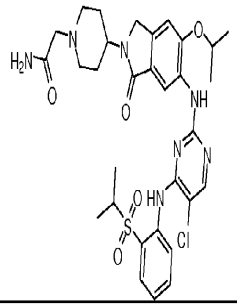
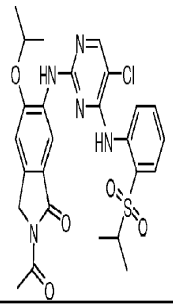
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
142		MS (ES^+): 588,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolina-2-carboxilato de etilo	
143		MS (ES^+): 600,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	
144		MS (ES^+): 598,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-ciclohexil-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	

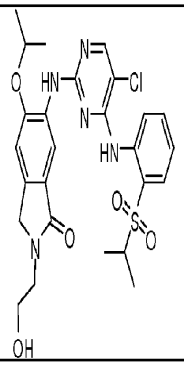
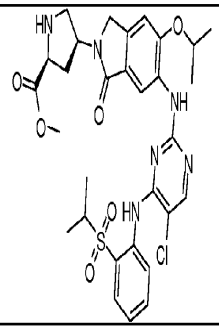
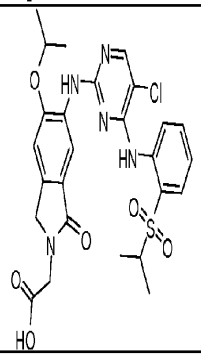
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
145		MS (ES^+): 601,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-morfolino-isoindolin-1-ona	
146		MS (ES^+): 585,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona	
147		MS (ES^+): 671,2 (M+1)+.
	ácido 3-(4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)propanóico	

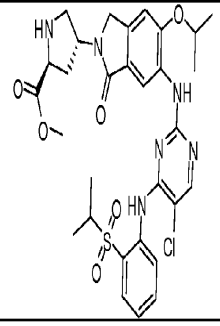
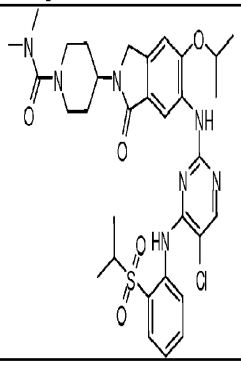
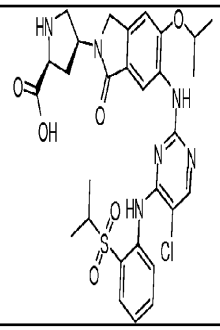
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
148		MS (ES^+): 585,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona	
149		MS (ES^+): 656,2 (M+1)+.
	2-[4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida	
150		MS (ES^+): 558,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-acetil-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	

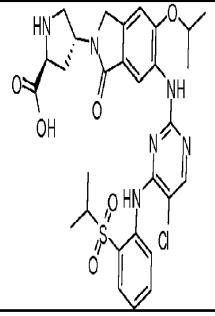
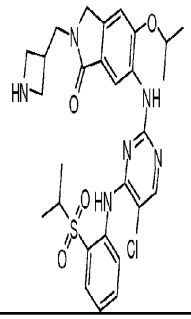
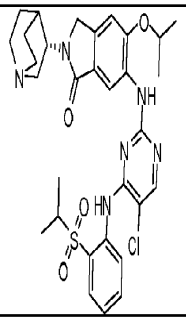
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
151		MS (ES^+): 560,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	
152		MS (ES^+): 643,2 (M+1)+.
	4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo	
153		MS (ES^+): 574,1 (M+1)+.
	ácido 2-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)acético	

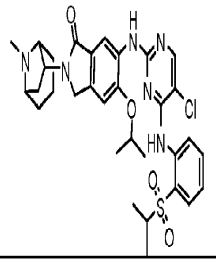
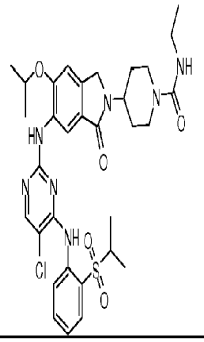
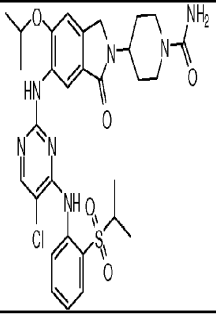
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
154		MS (ES^+): 643,2 (M+1)+.
	4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo	
155		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,29 (s, 1H), 8,26 (br, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72(dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,36 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); ESMS m/z 670,2 ($M + H^+$).
	dimetilamida do ácido 4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico	
156		MS (ES^+): 629,2 (M+1)+.
	ácido (2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidino-2-carboxílico	

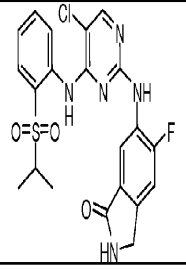
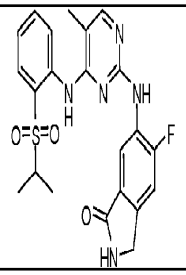
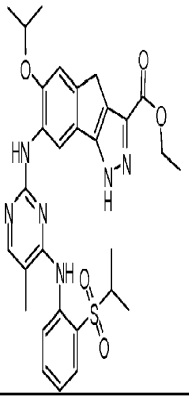
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
157		MS (ES^+): 629,2 (M+1)+.
	ácido (2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	
158		MS (ES^+): 585,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-((azetidin-3-il)metil)-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	
159		MS (ES^+): 625,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-quinuclidin-3-il)isoindolin-1-ona	

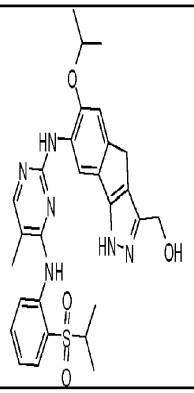
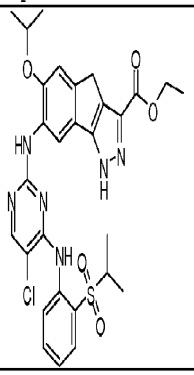
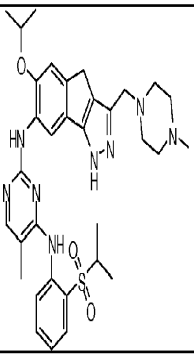
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
160		MS (ES^+): 639,2 (M+1)+.
	6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona	
161		MS (ES^+): 670,3 (M+1)+.
	4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-N-etilpiperidina-1-carboxamida	
162		MS (ES^+): 642,1 (M+1)+.
	4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxamida	

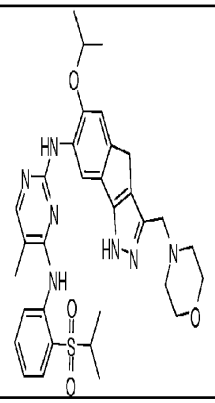
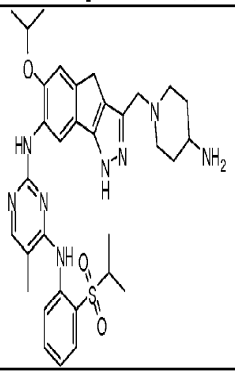
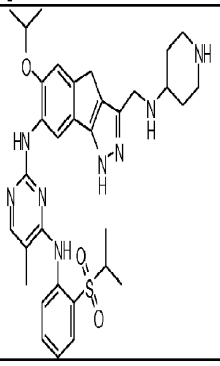
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
163		MS (ES^+): 476,1 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisoindolin-1-ona	
164		MS (ES^+): 456,1 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisoindolin-1-ona	
165		MS (ES^+): 591,2 (M+1)+.
	7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-di-hidro-6-isopropoxi-indeno[1,2-c]pirazolo-3-carboxilato de etilo	

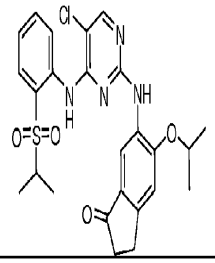
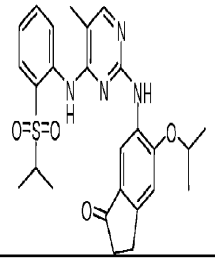
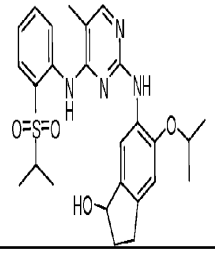
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
166		MS (ES^+): 549,2 (M+1)+.
	(7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-di-hidro-6-isopropoxi-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)metanol	
167		MS (ES^+): 611,2 (M+1)+.
	7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-1,4-di-hidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazolo-3-carboxilato de etilo	
168		MS (ES^+): 631,3 (M+1)+.
	N2-(1,4-di-hidro-6-isopropoxi-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	

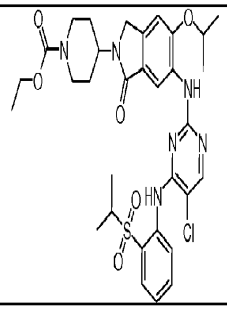
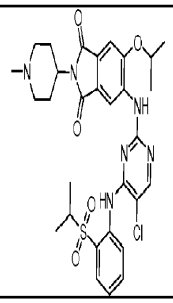
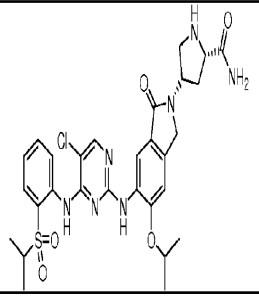
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
169		MS (ES^+): 618,3 (M+1)+.
	N2-(1,4-di-hidro-6-isopropoxi-3-(morfolinometil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
170		MS (ES^+): 631,3 (M+1)+.
	N2-(3-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-1,4-di-hidro-6-isopropoxi-indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
171		MS (ES^+): 631,3 (M+1)+.
	N2-(1,4-di-hidro-6-isopropoxi-3-((piperidin-4-ilamino)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	

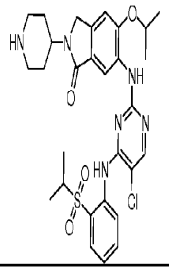
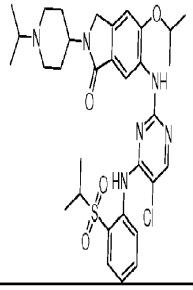
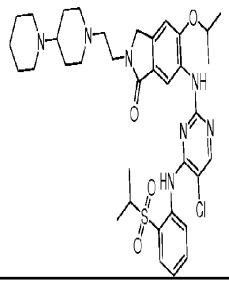
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
172		MS (ES^+): 515,1 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-di-hidro-5-isopropoxi-inden-1-ona	
173		MS (ES^+): 495,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-di-hidro-5-isopropoxi-inden-1-ona	
174		MS (ES^+): 497,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metil pirimidin-2-ilamino)-2,3-di-hidro-5-isopropoxi-1H-inden-1-ol	

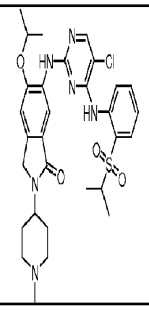
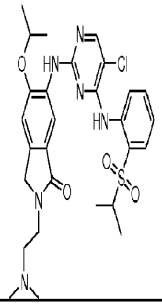
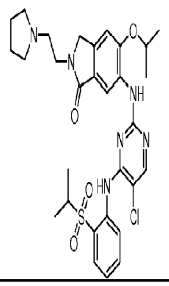
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
175		^{1}H NMR 400 MHz (DMSO-d_6 wit trace D_2O) δ 8,55 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (dd,1H), 7,74 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,92 (m 2H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1),
	éster etílico do ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidino-1-carboxílico	
176		^{1}H NMR 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,44 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,91(m, 2H), 4,25(m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,10(m, 2H), 2,77(s, 3H), 1,80(m, 2H), 1,35(d, 6H), 1,13(d, 6H); MS m/z 627 (M+1),
	5-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindolo-1,3-diona	
177		^{1}H NMR 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,47(d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,31(t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,43 (dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m,1H), 2,63 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,22 (d, 6H), 1,10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1),
	amida do ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico	

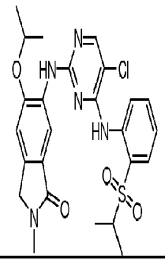
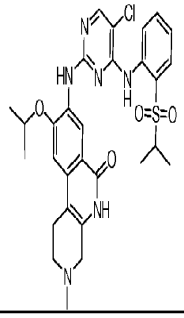
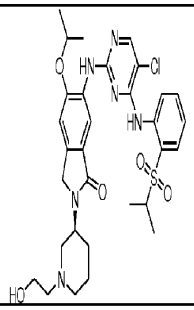
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
178		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,60-9,50 (br, 1H), 9,34-9,21 (br, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 2,30 (d, 6H); ESMS m/z 599,2 ($M + H^+$).
	6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona	
179		MS (ES^+): 641,3 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
180		MS (ES^+): 710,3 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(2-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)etil)isoindolin-1-ona	

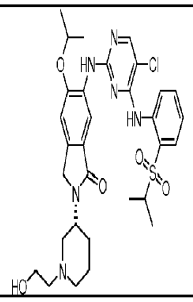
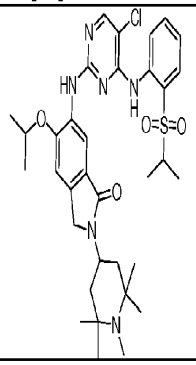
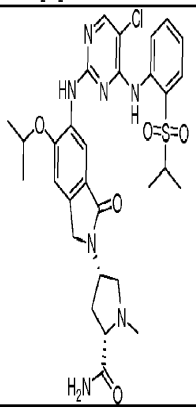
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
181		^{1}H NMR 400 MHz (DMSO-d_6 com traços de D_2O) δ 8,46 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,74(t, 1H), 7,36(t,1H), 7,33(s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,41(s, 2H), 4,29(m, 1H), 3,65(m, 2H), 3,44(m, 1H), 3,17(t, 2H), 2,79(s, 3H), 2,07(m, 2H), 1,98(d, 2H), 1,28(d, 6H), 1,14(d, 6H); MS m/z 613 (M+1),
	6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona	
182		8,60(d,1H), 8,33(s,1H);8,20 (s,1H);7,82(dd,1H);7,77(dt, 1H); 7,35(s, 1H); 7,33(t,1H); 4,76 (m, 1H); 4,44(s,2H); 3,88 (t, 2H); 3,40 (m, 3H); 2,87 (s, 6H); 1,30 (d, 6H); 1,16 (d, 6H),), MS (ES^+): 587,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil) piperidin-4-il)-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	
183		8,60(d,1H); 8,32(s,1H);8,20 (s, 1H);7,83(dd,1H);7,78 (dt,1H);7,35 (s,1H);7,31(t,1H);4,76(m,1H);4,46(s,2 H);3,87 (t,2H); 3,63 (m,2H); 3,48 (m,1H); 3,09 (m,2H); 2,05 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,30(d,6H); 1,17(d,6H), MS (ES^+): 613,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	

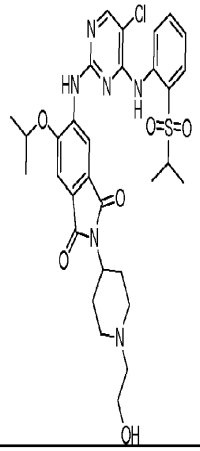
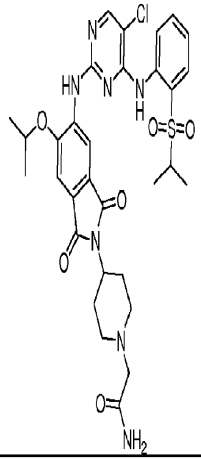
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
184		8,53(d, 1H); 8,32(s, 1H), 8,11(s, 1H); 7,81(dd, 1H); 7,73(dt, 1H); 7,33(t, 1H);7,28(s, 1H);4,72 (m,1H); 4,39 (s, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,06(s, 3H); 1,28 (d, 6H), 1,15 (d, 6H), MS (ES^+): 530,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilisoindolin-1-ona	
185		MS (ES^+): 597,1 (M+1)+.
	8-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-9-isopropoxi-3-metil-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona	
186		MS (ES^+): 643,2 (M+1)+.
	(S)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	

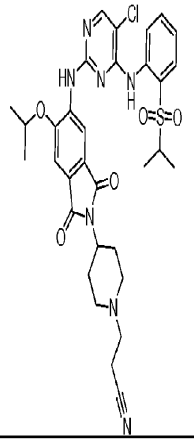
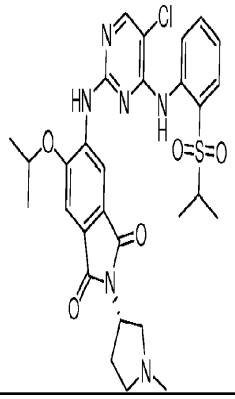
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
187		MS (ES^+): 643,2 (M+1)+.
	(R)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona	
188		MS (ES^+): 669,3 (M+1)+.
	6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
189		MS (ES^+): 642,2 (M+1)+.
	(2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida	

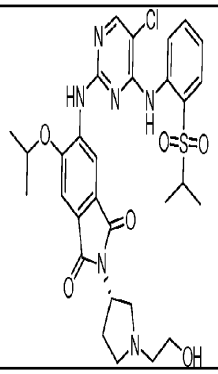
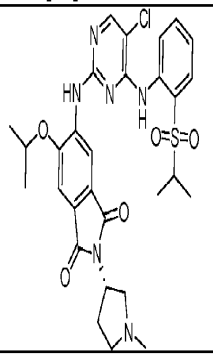
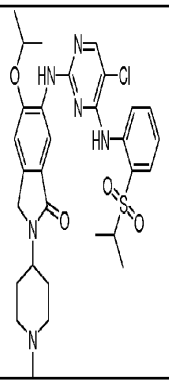
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
190		MS (ES^+): 657,2 (M+1)+.
	5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-isoindolina-1,3-diona	
191		MS (ES^+): 670,2 (M+1)+.
	2-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)acetamida	

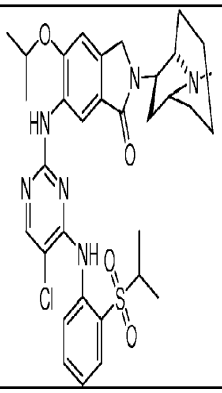
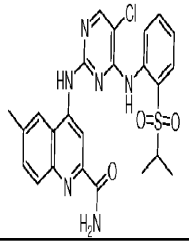
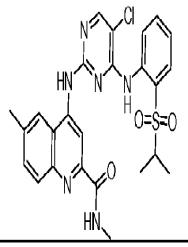
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
192		MS (ES^+): 666 (M+1)+.
	3-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)propanonitrilo	
193		MS (ES^+): 613,1 (M+1)+.
	(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindolina-1,3-diona	

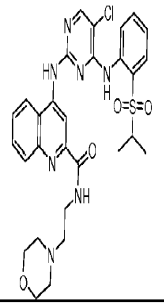
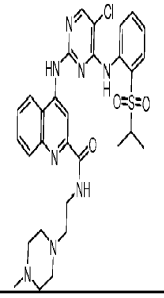
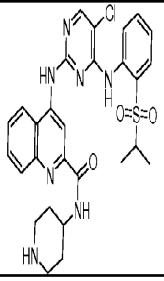
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
194		MS (ES^+): 643,1 (M+1)+.
	(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-6-isopropoxi-isoindolina-1,3-diona	
195		MS (ES^+): 613,1 (M+1)+.
	(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindolina-1,3-diona	
196		8,44(s,2H);8,39(s,1H);7,87(dd,1H);7,7 8(dt,1H);7,45(s,1H);7,41(m,1H);4,91(m,2H); 4,25(m,2H); 3,51 (m,3H); 3,10 (m,2H); 2,77 (s,3H); 1,80(m,2H),1,35(d,6H);1,13(d,6H), MS (ES^+): 614,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	

(continuação)

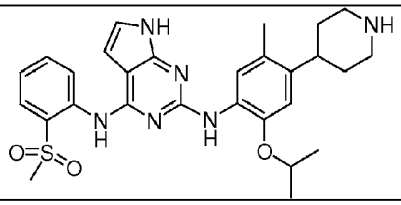
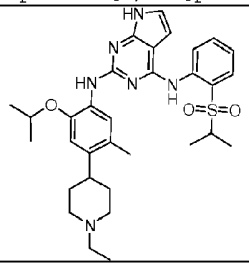
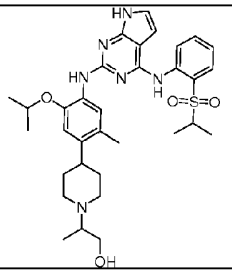
	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
197		MS (ES^+): 654,2 (M+1)+.
	6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((6S,7R)-9-metil-9-aza-biciclo[4,2,1]nonan-7-il)isoindolin-1-ona	
198		^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10,04 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,47-8,63 (m, 3H), 8,18-8,23 (m, 2H), 7,97-7,99 (d, 1H), 7,54-7,82 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,15 (d, 6H), MS (ES^+): 511,1 (M+1)+.
	amida do ácido 4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinolina-2-carboxílico	
199		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21-8,55 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 7,90-7,92 (d, 1H), 7,81-7,83 (dd, 1H), 7,51-7,67 (m, 4H), 7,18-7,21 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 3,03-3,05 (d, 3H), 1,23-1,25 (d, 3H), MS (ES^+): 525,7 (M+1)+.
	metilamida do ácido 4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinolina-2-carboxílico	

(continuação)

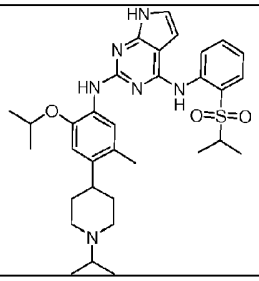
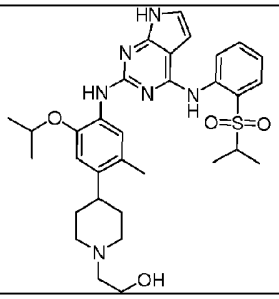
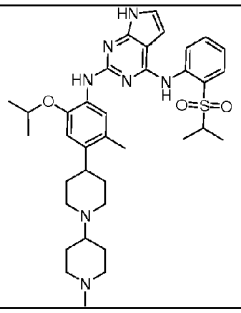
	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
200		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,57-8,59 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,11-8,13 (d, 1H), 7,99-8,01 (d, 1H), 7,88-7,91 (dd, 1H), 7,20-7,78 (m, 4H), 7,24-7,26 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 4H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,20-3,23 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,58-2,60 (m, 2H), 1,25-1,31 (d, 3H), MS (ES^+): 610,7 (M+1)+.
	(2-morfolin-4-il-etil)-amida do ácido 4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico	
201		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43-8,52 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,03-8,05 (d, 1H), 7,93-7,95 (d, 1H), 7,82-7,84 (dd, 1H), 7,54-7,72 (m, 4H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 8H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,23-1,25 (d, 6H), MS (ES^+): 623,8 (M+1)+.
	4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico acid [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida	
202		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,68-8,70 (d, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 8,26-8,28 (d, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,79-7,83 (t, 1H), 7,67-7,71 (t, 1H), 7,38-7,42 (t, 1H), 4,31-4,33 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 1,35-1,37 (d, 6H), MS (ES^+): 580,7 (M+1)+.
	piperidin-4-ilamida do ácido 4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico	

A Tabela 2 mostra compostos que não são parte do invento (mas relacionados com o invento),

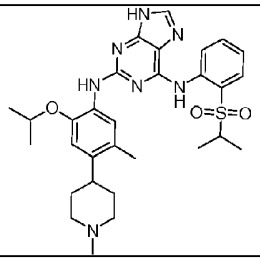
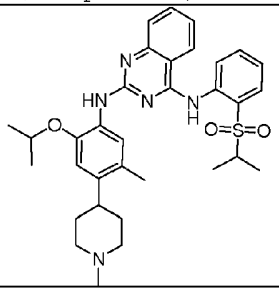
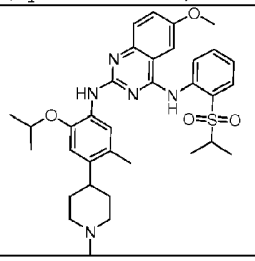
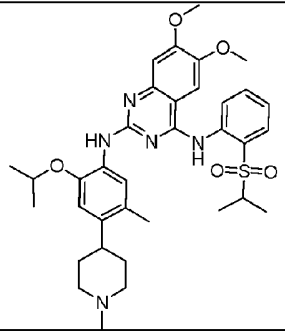
Tabela 2

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
203		MS (ES^+): 534,6 $(M+1)^+$
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
204		MS (ES^+): 590,8 (M+1)+.
	N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidino-2,4-diamina	
205		MS (ES^+): 620,3 (M+1)+.
	2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol	

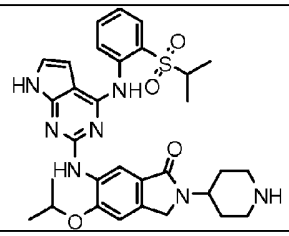
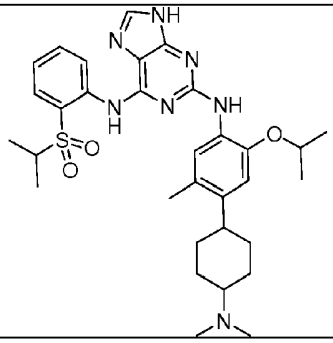
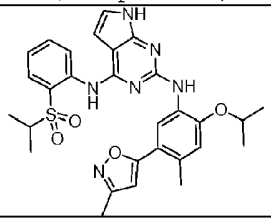
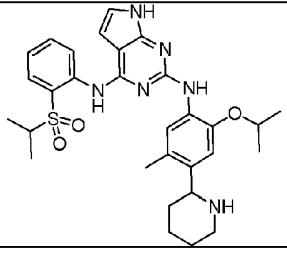
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
206		MS (ES^+): 604,8 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidino-2,4-diamina	
207		MS (ES^+): 606,8 (M+1)+.
	2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol	
208		MS (ES^+): 659,8 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	

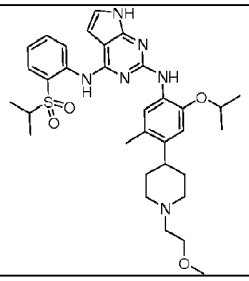
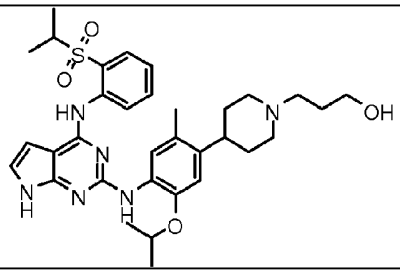
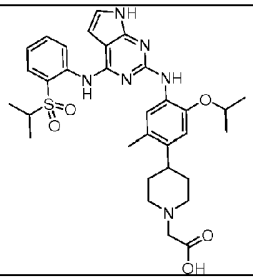
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
209		MS (ES$^+$): 577,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina	
210		MS (ES$^+$): 588,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)quinazolino-2,4-diamina	
211		MS (ES$^+$): 618,8 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazolino-2,4-diamina	
212		MS (ES$^+$): 648,8 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolino-2,4-diamina	

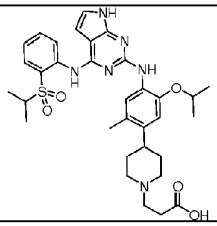
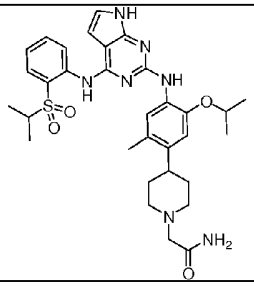
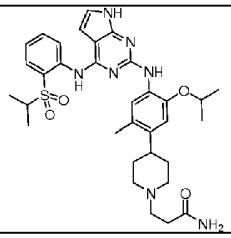
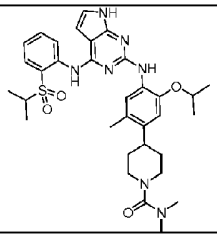
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
213		MS (ES^+): 604,7 (M+1)+.
	5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
214		MS (ES^+): 606,7 (M+1)+.
	N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purino-2,6-diamina	
215		MS (ES^+): 561,6 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
216		MS (ES^+): 563,2 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	

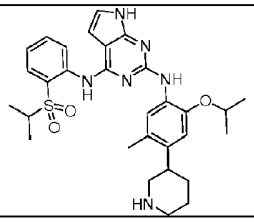
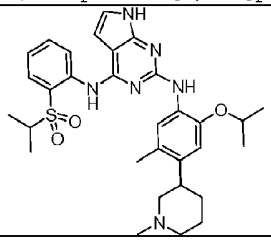
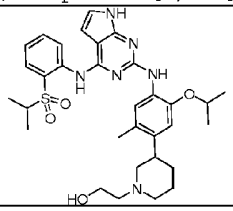
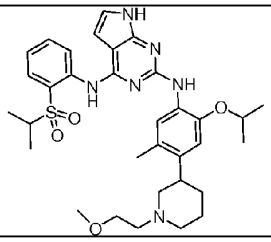
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
217		MS (ES^+): 621,8 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
218		MS (ES^+): 621,8 (M+1)+.
	3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol	
219		MS (ES^+): 621,7 (M+1)+.
	ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético	

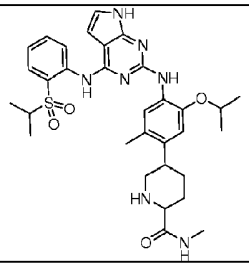
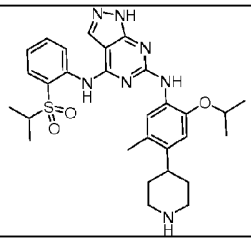
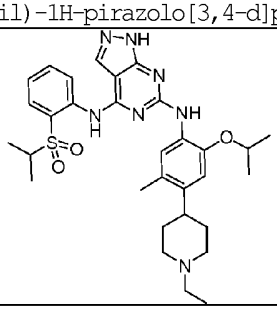
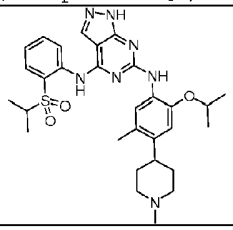
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
220		MS (ES^+): 635,8 (M+1)+.
	ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanóico	
221		MS (ES^+): 620,2 (M+1)+.
	2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida	
222		MS (ES^+): 634,8 (M+1)+.
	3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida	
223		MS (ES^+): 634,8 (M+1)+.
	4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida	

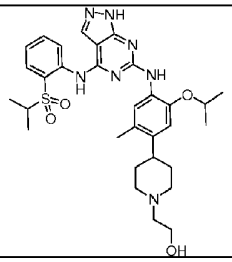
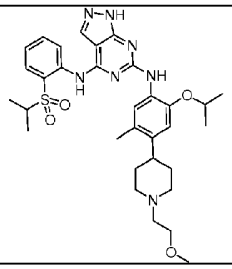
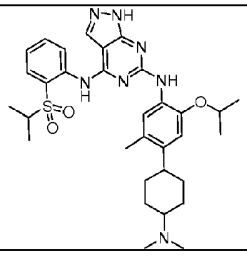
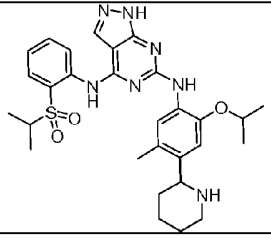
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
224		MS (ES$^+$): 563,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
225		MS (ES$^+$): 576,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
226		MS (ES$^+$): 607,8 (M+1)+.
	2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol	
227		MS (ES$^+$): 621,8 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	

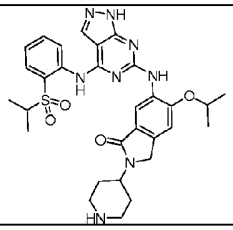
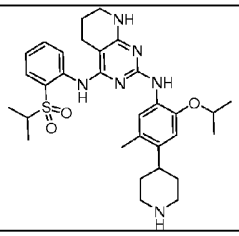
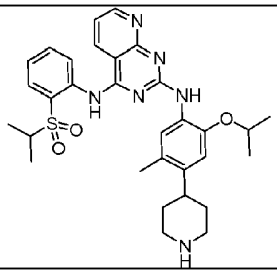
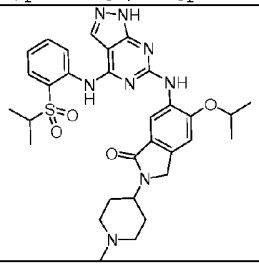
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
228		MS (ES^+): 620,7 (M+1)+.
	5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida	
229		MS (ES^+): 564,7 (M+1)+.
	N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	
230		MS (ES^+): 592,7 (M+1)+.
	N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	
231		MS (ES^+): 578,7 (M+1)+.
	N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	

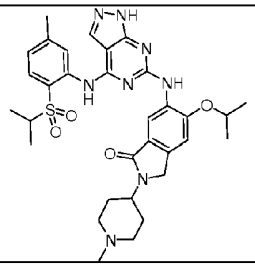
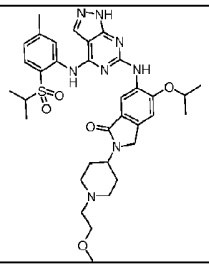
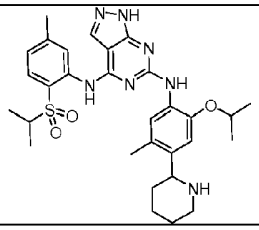
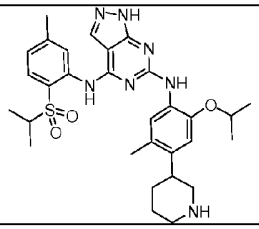
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
232		MS (ES$^+$): 608,7 (M+1)+.
	2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol	
233		MS (ES$^+$): 622,7 (M+1)+.
	N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	
234		MS (ES$^+$): 606,8 (M+1)+.
	N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclo-hexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	
235		MS (ES$^+$): 564,7 (M+1)+.
	N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	

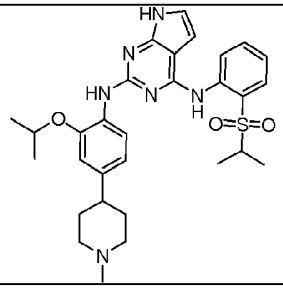
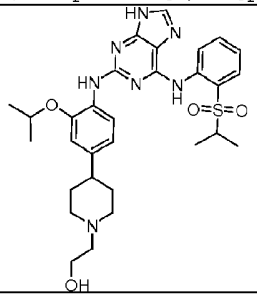
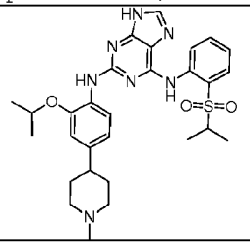
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
236		MS (ES$^+$): 605,7 (M+1)+.
	5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
237		MS (ES$^+$): 579,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
238		MS (ES$^+$): 575,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
239		MS (ES$^+$): 619,7 (M+1)+.
	5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	

(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
240		MS (ES$^+$): 633,7 (M+1)+.
	5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
241		MS (ES$^+$): 677,8 (M+1)+.
	5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
242		MS (ES$^+$): 578,7 (M+1)+.
	N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	
243		MS (ES$^+$): 578,7 (M+1)+.
	N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diamina	

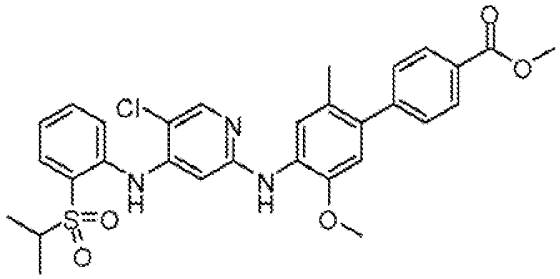
(continuação)

	Estrutura	Dados físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
244		MS (ES^+): 562,3 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
245		MS (ES^+): 593,7 (M+1)+.
	2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol	
246		MS (ES^+): 563,7 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina	

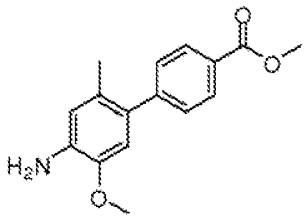
O Exemplo 17 mostra um composto que não é parte do invento (mas relacionado com o invento)

Exemplo 17

4'-(5-Cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo **(254)**

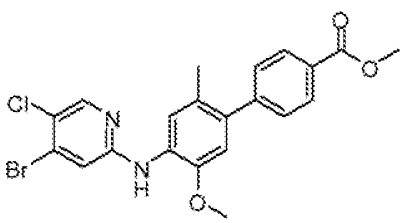


Passo 1: 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo



4'-Amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo; MS m/z 272,1 (M+1), pode ser sintetizado seguindo os procedimentos previamente descritos (**Exemplo 7, Passos 1 e 2**) usando reagentes apropriados.

Passo 2: 4'-(4-Bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo



4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo gerado no Passo 1 (200 mg, 0,75 mmol), 2,4-dibromo-5-cloropiridina (222 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0,02 mmol, 0,025 equiv.), xantfos (22 mg, 0,04 mmol, 0,05 equiv.), e Cs_2CO_3 (365 mg, 1,1 mmol, 1,5 equiv.) são adicionados a THF (5 ml). A mistura resultante é borbulhada com N_2 gasoso, durante 5 minutos e então aquecida a 150°C, durante 4 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional é diluída com EtOAc e lavada com H_2O. A camada de $EtOA_c$ é seca com Mg_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em sílica gel (hexanos-EtOAc) dá origem a 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo; MS m/z 461,0 (M+1).

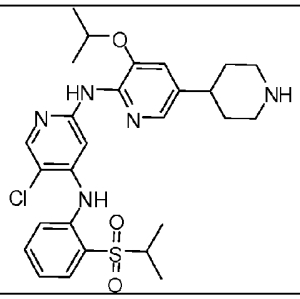
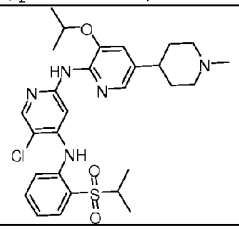
Passo 3: 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (254)

4'-(4-Bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo gerado no Passo 2 (9 mg, 0,022 mmol), 2-(isopropilsulfonil)anilina (4 mg, 0,022 mmol, 1 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (1,7 mg, 0,002 mmol, 0,1 equiv.), 2-(diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (1,8 mg, 0,004 mmol, 0,2 equiv.), e terc-butóxido de sódio (2,7 mg, 0,028 mmol, 1,3 equiv.) são adicionados a THF (1 ml). A mistura resultante é borbulhada com N_2 gasoso, durante 5 minutos e então aquecida a

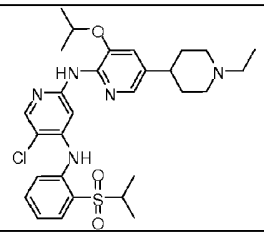
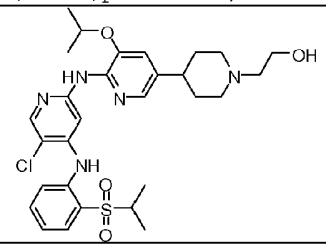
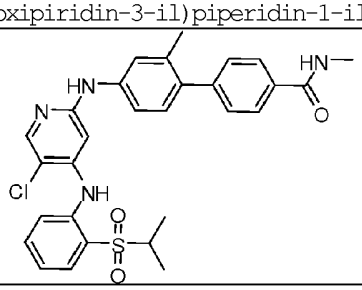
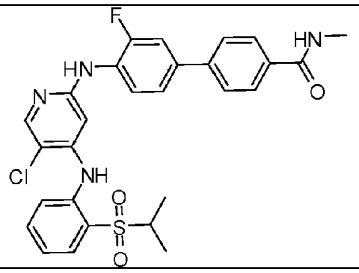
150°C, durante 4 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é diluída em etOAc e lavada com H_2O. A camada de EtOAc é seca com $MgSO_4$ e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em sílica gel (hexanos-EtOAc) dá origem a 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo **(254)**; MS m/z 580,2 (M+1).

Compostos que não são parte do invento (mas relacionados com o invento) são apresentados abaixo.

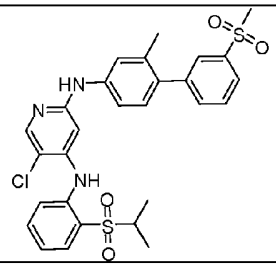
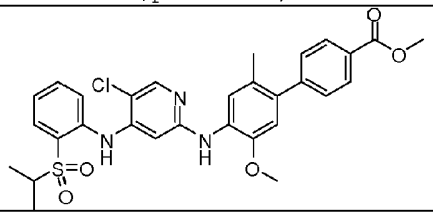
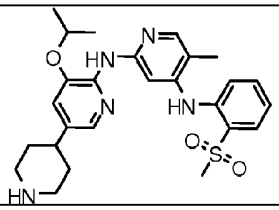
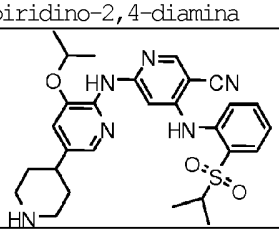
Tabela 3

	Estrutura	Dados Físicos ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
247		MS (ES^+): 544,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridino-2,4-diamina	
248		MS (ES^+): 558,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridino-2,4-diamina	

(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
249		MS (ES^+): 572,2 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N2-(5-(1-etilpiperidin-4-il)-3-isopropoxipiridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridino-2,4-diamina	
250		MS (ES^+): 588,2 $(M+1)^+$.
	2-(4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)piridin-2-ilamino)-5-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanol	
251		MS (ES^+): 549,2 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	
252		MS (ES^+): 553,1 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-3'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida	

(continuação)

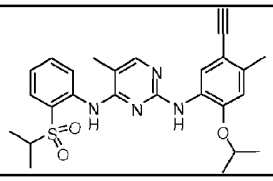
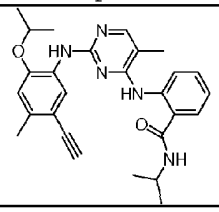
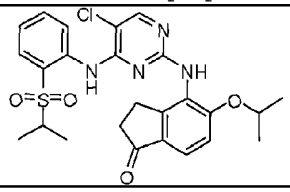
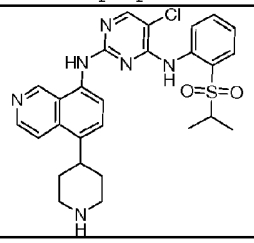
	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
253		MS (ES$^+$): 570,1 $(M+1)^+$.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)piridino-2,4-diamina	
254		MS m/z 580,2 $(M+1)^+$.
	4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo	
255		MS (ES$^+$): 495,6 $(M+1)^+$.
	N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-5-metil-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)piridino-2,4-diamina	
256		MS (ES$^+$): 534,6 $(M+1)^+$.
	6-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) nicotinonitrilo	

A Tabela 4 apresenta outros compostos que podem ser úteis para tratar, melhorar ou prevenir uma condição que responda à inibição da atividade da cinase do linfoma anaplásico (ALK), cinase de adesão focal (FAK), proteína

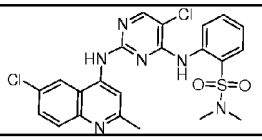
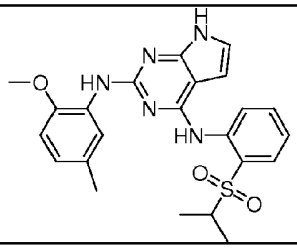
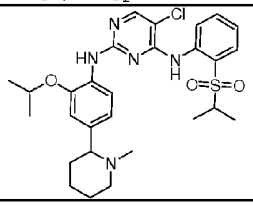
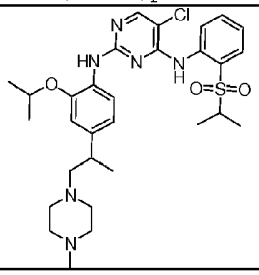
cinase 70 associada à cadeia zeta (ZAP-70), fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1R).

A tabela 4 mostra compostos que não são parte do invento (mas relacionados com o invento).

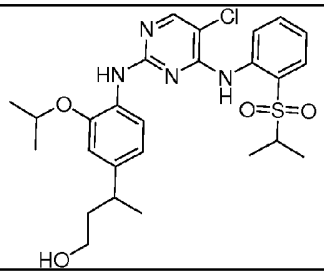
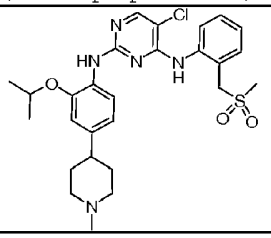
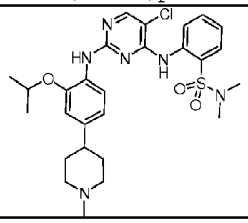
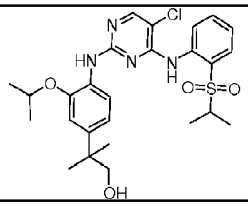
Tabela 4

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
257		MS (ES^+): 479,2 (M+1)+.
	N2-(5-Etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina	
258		MS (ES^+): 458,6 (M+1)+.
	2-(2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida	
259		MS (ES^+): 515,1 (M+1)+.
	4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-di-hidro-5-isopropoxi-inden-1-ona	
260		MS (ES^+): 537,1 (M+1)+.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(5-(piperidin-4-il)isoquinolin-8-il)pirimidino-2,4-diamina	

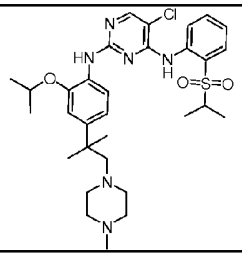
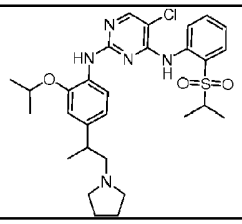
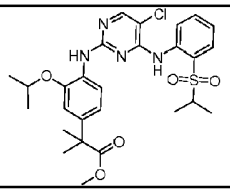
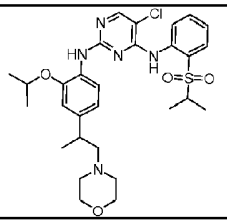
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
261		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,45 (s, 1H), 8,34-8,37 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,9 (m, 3H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 1H), 2,69 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), MS (ES^+): 503,0 (M+1)+.
	2-[5-Cloro-2-(6-cloro-2-metil-quinolin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-benzenossulfonamida	
262		MS (ES^+): 451,5 (M+1)+.
	N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina	
263		MS (ES^+): 558,1 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
264		MS (ES^+): 601,2 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

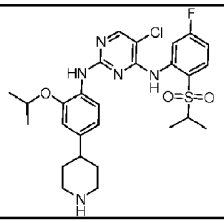
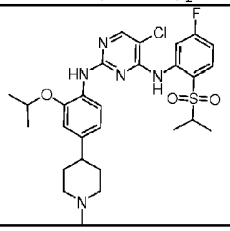
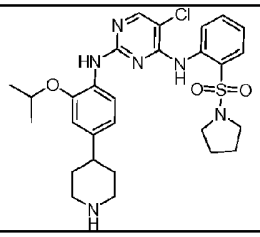
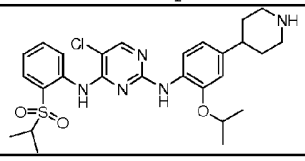
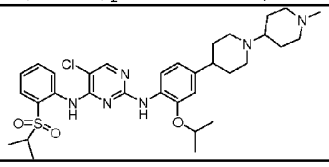
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
265		MS (ES^+): 533,1 (M+1)+.
	3-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)butan-1-ol	
266		MS (ES^+): 544,1 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonilmetil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
267		MS (ES^+): 559,1 (M+1)+.
	2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	
268		MS (ES^+): 533,1 (M+1)+.
	2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropan-1-ol	

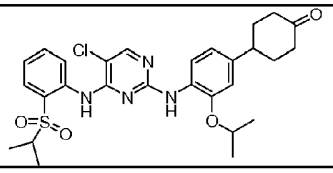
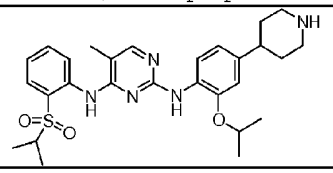
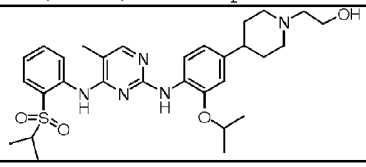
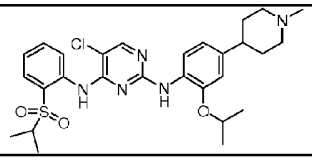
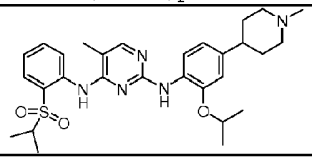
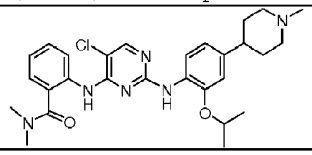
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
269		MS (ES^+): 615,3 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-pirimidino-2,4-diamina	
270		MS (ES^+): 572,2 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina	
271		MS (ES^+): 561,1 (M+1)+.
	2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo	
272		MS (ES^+): 588,2 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-morfolinopropan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

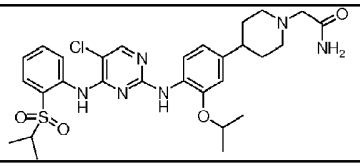
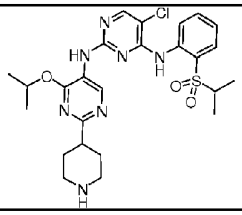
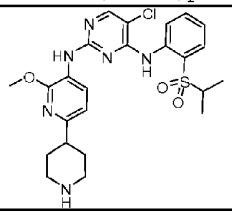
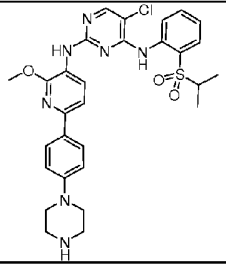
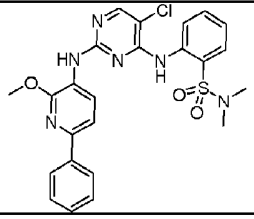
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
273		MS (ES^+): 562,1 (M+1)+.
	5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
274		MS (ES^+): 576,2 (M+1)+.
	5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
275		MS (ES^+): 571,1 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
276		MS (ES^+): 544,1 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
277		MS (ES^+): 641,3 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	

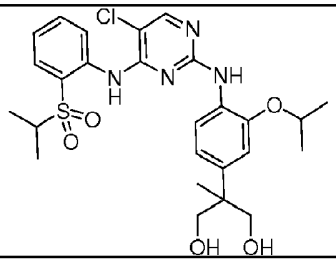
(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
278		MS (ES^+): 557,1 (M+1)+.
	4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)ciclo-hexanona	
279		MS (ES^+): 524,2 (M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
280		MS (ES^+): 568,7 (M+1)+.
	2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi fenil)piperidin-1-il)etanol	
281		MS (ES^+): 558,1 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
282		MS (ES^+): 538,7(M+1)+.
	N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina	
283		MS (ES^+): 523,0 (M+1)+.
	2-(2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	

(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
284		MS (ES^+): 601,1 (M+1)+.
	2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)piperidin-1-il)acetamida	
285		MS (ES^+): 546,1 (M+1)+.
	5-cloro-N2-(4-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina	
286		MS (ES^+): 517,1 (M+1)+.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridin-3-il) pirimidino-2,4-diamina	
287		MS (ES^+): 594,1 (M+1)+.
	5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)pirimidino-2,4-diamina	
288		MS (ES^+): 511,1 (M+1)+.
	2-(5-cloro-2-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	

(continuação)

	Estrutura	Dados Físicos ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) e/ou MS (m/z)
289		MS (ES^+): 548,1 (M+1)+.
	2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropano-1,3-diol	

Os compostos do presente invento podem ser avaliados em relação à sua capacidade para inibir ALK usando os ensaios descritos abaixo, assim como outros ensaios conhecidos na técnica.

Painel de linha de células Ba/F3 e reagentes

A Ba/F3 é uma linha de células de linfoma pro-B dependente de IL-3 de murídeo. Células Ba/F3 mãe são usadas para gerar um painel de sublinhas cuja proliferação e sobrevivência é tornada independente de IL-3 através de transdução estável com tirosina cinases individuais ativadas por fusão com a porção amino-terminal de TEL (aminoácido 1-375) ou BCR. De modo a gerar linhas de células Ba/F3 transformadas por fusões Tel-Tirosina cinase (TK), as células Ba/F3 mãe são infetadas com um retrovírus acolhendo cada domíno cinase e sujeitando a seleção de puromicina e remoção de IL-3 para obter células Ba/F3 transformadas, independentes de IL-3.

Cada grupo de células Ba/F3 transformadas é cultivado em meio RPMI-1640 (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA) suplementado com 10% de FBS (Hyclone Cat #SV30014.03, Logan, UT), 4,5 g/l glicose (Sigma #G5400, St. Louis, MO), 1,5 g/l de bicarbonato de sódio (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD) e Pen/Strep (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA).

As células são separadas duas vezes por semana.

Ensaio de inibição da viabilidade da linha de células Ba/F_3

A potência dos compostos de teste contra várias linhas de células Ba/F3 transformados por Tel-TK é determinada como se segue. Células BaF3 Tel-TK crescendo exponencialmente são diluídas em meio fresco até 75 000 células/ml e colocadas em placas de 384 poços (3750 células/poço) a 50 µl/poço usando um dispensador de líquidos µFill (BioTek, Winooski, VT, EUA). Placas em duplicado são feitas para cada linha de células. Os compostos de teste e de controlo são diluídos em série com DMSO e dispostos numa placa de 384 poços de polipropileno. 50 nl de composto é transferido para as placas de ensaio usando um dispositivo de agulhas múltiplas, e as placas são incubadas a 37°C (5% CO2) durante 48 horas. 25 µl de Bright-Glo (Promega, Madison, WI, EUA) é adicionado e a luminescência é quantificada usando um equipamento Analyst

GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Um programa informático para o ajuste das curvas feito à medida é usado para produzir um ajuste logístico da percentagem da viabilidade das células em função do logaritmo da concentração do inibidor. O IC_{50} é interpolado como a concentração do composto necessária para reduzir a viabilidade das células a 50% de um controlo em DMSO. As células Ba/F3 mãe que são mantidas e cultivadas na presença de IL-3 (1 ng/ml no final) são diluídas em meio fresco contendo IL-3 (1 ng/ml no final) a 75 000 células /ml seguindo o mesmo procedimento que descrito atrás.

Ensaio celular Kapas 299

Karpas 299 luciferizado (Karpas299-Luc) é gerado infetando o gene da luciferase codificando retrovírus, e cultivado em meio RPMI-1649 suplementado com FBS a 10%, P/S/L-Glu a 1%. No dia 1, as células são recolhidas e ressuspensas com uma densidade de 150 000 células/ml (o número de células é medido usando ViCell (BD). As células são dispensadas a partir de uma suspensão diluída para uma placa de ensaio de 384 poços com um volume de 50 µl usando µFill (Bio-TEK). Os compostos diluídos em série (em DMSO) são transferidos para uma placa usando agulhas de 50 nl. As placas de ensaio são incubadas a 37°C durante 48 horas. No dia 4, 25 µl/poço de reagente bright-Glo (Promega) é adicionado usando µFill (Bio-TEK). No espaço de 30 minutos, o sinal de luciferase é medido usando um equipamento Analyst GT com ajuste diferencial para deteção da luminescência.

Ensaio de HTRF enzimático

Enzima ALK e IGF 1R e INSR são adquiridos na Upstate. Os reagentes seguintes são preparados internamente; tampão 10 x kinas (KB) (200 mM Tris (pH 7,0), 100 mM $MgCl_2$, 30 mM $MnCl_2$, 50 nM $NaVO_4$), 10 mM ATP, 100 mg/ml BSA, 0,5 M EDTA, 4 M KF. Proxiplate-384 da Perkin-Elmer é usado para dar início ao ensaio. Todos os reagentes HTRF incluindo substrato (Biotin-poly-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Streptavidin-XLent (611SAXLB)) são adquiridos na CIS-US, Inc.

A mistura substrato/ATP é preparada por adição de ATP (concentração final, 3 µM) e poli-GT biotinilado (concentração final, 10 ng/µl) para 1xKB, e dispensado para Proxiplate-384 a 5 µl/poço usando µFill (Bio-TEK). Os compostos diluídos em série (em DMSO) são transferidos para placas usando agulhas de 50 nl. 5 µl da mistura de enzima preparada (enzima(concentração final, 5 ng/µl), misturado com BSA e DTT em 1xKB) é adicionado para iniciar a reação da cinase usando µFill (Bio-TEK). A placa de ensaio é incubada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de deteção é preparada adicionando Mab PT66-K e Strepatavidin-XL^{ent} para uma solução 0,5 x KB contendo KF (concentração final, 125 mM), EDTA (concentração final, 50 mM) e BSA (concentração final, 100 µg/ml). No final da reação, 10 µl de mistura de deteção é adicionada e incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente antes da medição.

O sinal de HTRF é detetado usando um equipamento Analyst-GT (molecular dynamic).

Ensaio de repórter em células U2OS usando RE1-pGL3 para IGF1-S3-5 ou INSR-S3-5

Cultivar 10 M células / Balão T175 em 10% FBS Mc Coy e 4 dias depois remoção do meio e adição de meio fresco. No dia seguinte (5 dias depois do início), as células são tripsinizadas, lavadas uma vez com PBS e então ressuspendem-se as células em meio Mc Coy com soro delipidado a 4% com P/S/G. Contam-se as células e dilui-se até 400 000 células /ml.

Para 95 ml de células (400 000 células/ml (40 M)), prepara-se a seguinte mistura ADN/Fugene6: 5 ml de meio Mc Coy sem soro; 120 µg de mistura de ADN (20 mg IGF1R-S3-5 ou INSR-S3-5+100 mg RE1-pGL3); e 240 ml de reagente Fugene6. Incuba-se a mistura ADN/Fugene6 durante 15 minutos antes de adicioná-la às células em soro delipidado a 4%. Dispensa-se 50 µl/poço numa placa de 384 poços. 22-24 horas depois, adiciona-se 50 nl de compostos diluídos em série usando agulhas. 30 minutos depois, adiciona-se uma dose de 2 µl de 26X IGF1 (ou 100Xinsulina) em soro delipidado a 4% em Mc Coy usando µFill. 30 horas depois, adiciona-se 25 µl bright-glo 100% e lê-se num Analyst-GT para medir a luminescência.

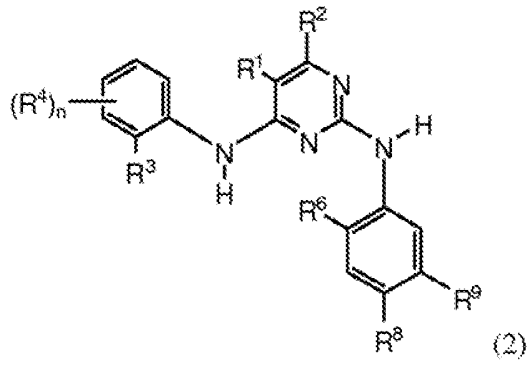
Deve entender-se que os exemplos e as formas de

concretização aqui descritas são para fins ilustrativos apenas e que várias modificações e mudanças à luz do domínio das reivindicações serão sugeridas pelos especialistas na matéria.

Lisboa, 13 de novembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto possuindo Fórmula (2):



(2)

ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

em que R^1 é halo ou alquilo C_{1-6};

R2 é H;

R3 é $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}C(O)$-$O_{0-1}R^{12}$ $(CR_2)_{02}CONRR^{12}$, ou ciano;

R^4 é alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6} ou alcinilo C_{2-6}; OR^{12}, $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12}, $(CR_2)_pR^{13}$ ou X; ou R^4 is H;

R^6 é isopropoxi ou metoxi;

um de R^8 e R^9 é $(CR_2)_q$ Y e o outro é alquilo C_{1-6}, ciano, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ ou $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

X é $(CR_2)_qY$, ciano, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR$-$(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ ou $(CR_2)_{16}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y é pirrolidinilo, piperidinilo ou azetidinilo, cada um dos quais está ligado ao anel fenilo através de um átomo de carbono;

R^{12} e R^{13} são, independentemente, um anel carbocíclico de 3-7 membros saturado ou parcialmente insaturado, ou um anel heterocíclico de 5-7 membros compreendendo N, O e/ou S; arilo ou heteroarilo; ou R^{12} é H ou alquilo C_{1-6};

R é H ou alquilo C_{1-6};

n é 0-1;

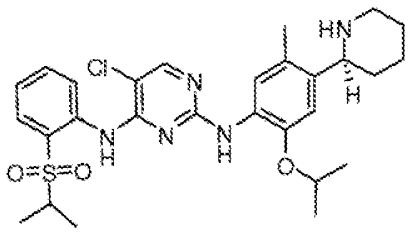
p é 0-4; e

q é 0.

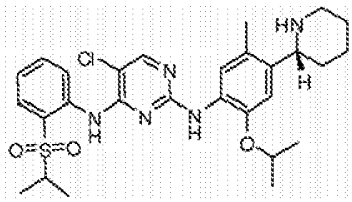
2. Composto da reivindicação 1, em que R^3 é SO_2R_{12}, SO_2NH_2, SO_2NRR_{12}, $CONRR_{12}$, $C(O)O_{0-1}R_{12}$, ou ciano; e R^{12} é alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalcenilo C_{3-7}, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo ou morfolinilo.

3. Composto da reivindicação 1, em que um de R^8 e R^9 é $(CR_2)qY$ e o outro é alquilo C_{1-6}; e n é 0.

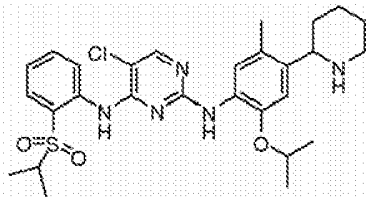
4. Composto da reivindicação 1 em que o referido composto é selecionado do grupo constituído por



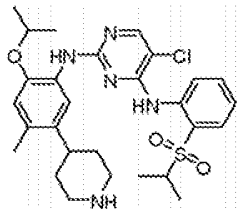
(S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;



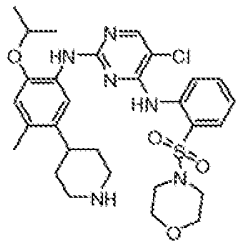
(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;



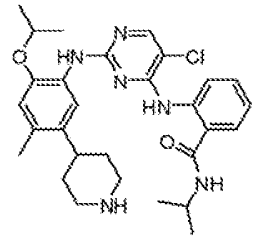
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;



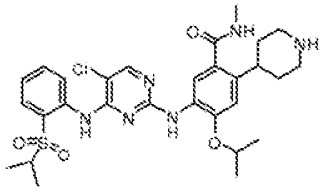
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;



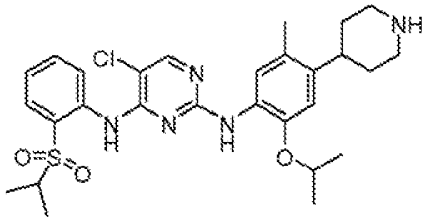
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2(morfolinosulfonamido)fenil)pirimidino-2,4-diamina;



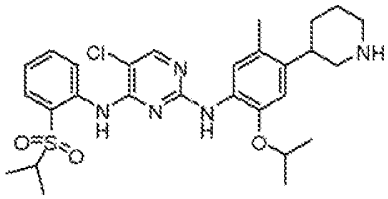
2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-benzamida;



5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida;



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina; e



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

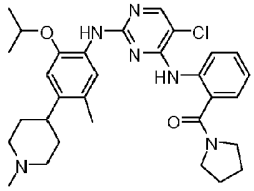
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Composto da reivindicação 1, em que o referido composto é a 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidino-2,4-diamina ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

6. Composto da reivindicação 1, em que o referido composto é a 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-benzamida ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

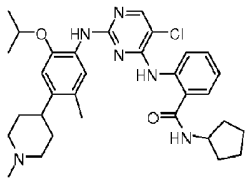
7. Composto selecionado do grupo constituído por

1



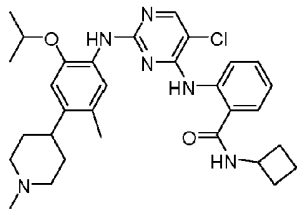
(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

2



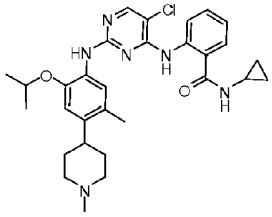
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida;

7



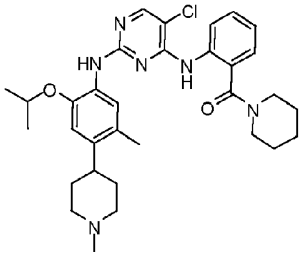
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida;

13



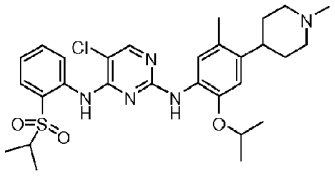
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida;

14



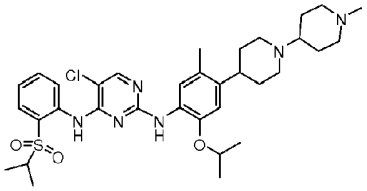
(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;

67



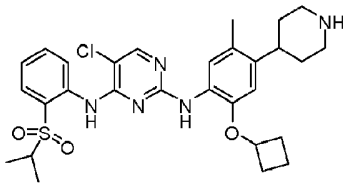
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1 -metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidino-2,4-diamina;

69



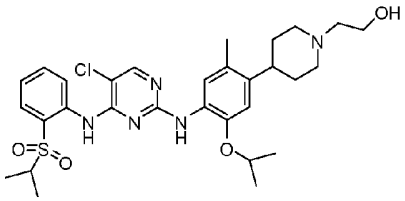
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina;

71



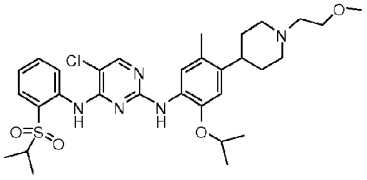
5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

72



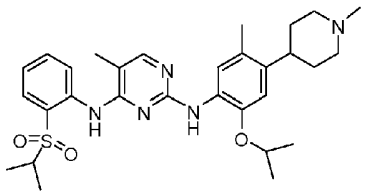
2-[4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol;

73



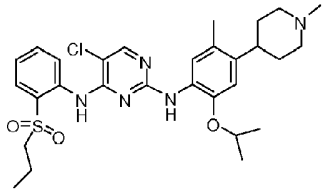
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidino-2,4-diamina;

74



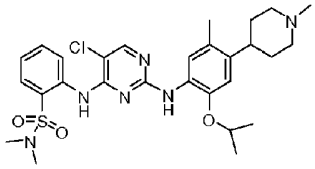
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidino-2,4-diamina;

75



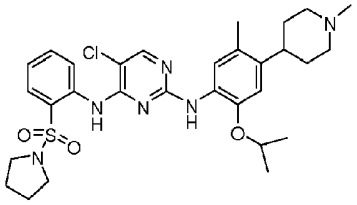
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

76



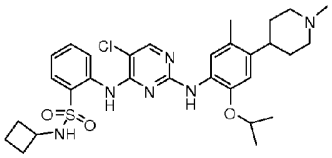
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida;

77

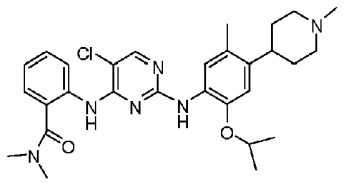


5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil) pirimidino-2,4-diamina;

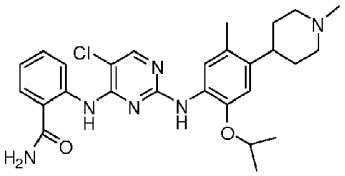
78



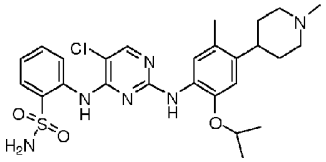
5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

79 

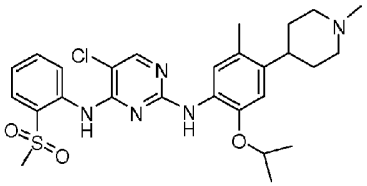
2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

80 

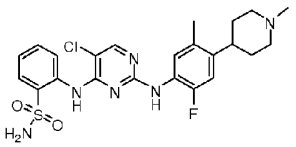
2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)benzamida;

81 

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

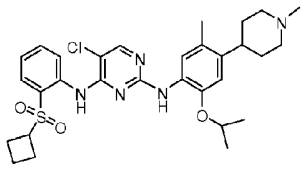
82 

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

83 

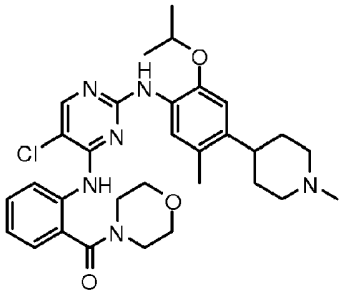
5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidino-2,4-diamina;

84



5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidino-2,4-diamina; e

132



(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;

ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

8. Azetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-8 e um portador farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para uso num método para inibir a cinase do linfoma anaplásico para tratar uma condição selecionada de uma doença autoimune, uma doença de transplante, uma doença infeciosa e uma doença proliferativa de células.

11. Uso de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a produção de um medicamento para tratar uma condição mediada pela cinase do linfoma anaplásico, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, em que a referida condição é uma doença autoimune, uma doença de transplantação, uma doença infeciosa ou uma doença proliferativa de células.

12. Uso de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-8, ou uma composição farmacêutica deste, para a produção de um medicamento para tratar uma doença proliferativa de células e, opcionalmente, em combinação com um segundo agente terapêutico, em que a referida doença proliferativa de células é linfoma, osteossarcoma, melanoma ou um tumor da mama, dos rins, da próstata, coloretal, da tiróide, dos ovários, do pâncreas, neuronal, dos pulmões, do útero ou gastrointestinal, cancro do pulmão de célula não pequena ou neuroblastoma.

13. Uso da reivindicação 12, em que a referida doença proliferativa de células é o cancro do pulmão de célula não pequena.

14. Uso da reivindicação 12, em que a referida doença proliferativa de células é neuroblastoma.

15. Uso da reivindicação 12, em que o referido segundo agente terapêutico é um agente quimioterapêutico.

16. Combinação compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e um agente quimioterapêutico.

17. Combinação de acordo com a reivindicação 16, para uso num método para tratar uma doença proliferativa das células, em que a referida doença proliferativa das células é linfoma, osteossarcoma, melanoma ou um tumor da mama, dos rins, da próstata, coloretal, da tiróide, dos ovários, do pâncreas, neuronal, dos pulmões, do útero ou gastrointestinal, cancro do pulmão de célula não pequena ou neuroblastoma.

Lisboa, 13 de novembro de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2006021454 A
- WO 2005016894 A
- WO 2004080980 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **PULFORD et al.** *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004, vol. 61, 2939-2953
- **D. SCHLAEPFER et al.** *Prog Biophys Mol Biol*, 1999, vol. 71, 43578
- **ORCHARD et al.** *Leuk. Lymphoma*, 2005, vol. 46, 1689-98
- **LARSSON et al.** *Br. J. Cancer*, 2005, vol. 92, 2097-2101
- **DUYSTER et al.** *Oncogene*, 2001, vol. 20, 5623-5637
- **J. WOOD et al.** *Cancer Res.*, 2000, vol. 60, 2178-2189
- **E WEISBERG et al.** *Cancer Cell*, 2002, vol. 1, 433-443
- **T IDZIOREK et al.** *J. Immunol. Methods*, 1995, vol. 185, 249-258
- **WG DIRKS et al.** *Int. J. Cancer*, 2002, vol. 100, 49-56
- **G.A. VAN SEVENTER et al.** *Eur. J. Immunol.*, 2001, vol. 31, 1417-1427
- **T. W. GREENE.** Protecting Groups in Organic Chemistry. John Wiley and Sons, Inc, 1999
- **JEAN JACQUES ; ANDRE COLLET ; SAMUEL H. WILEN.** Enantiomers, Racemates and Resolutions. John Wiley And Sons, Inc, 1981