



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

(21) **PI0614502-7 A2**

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 403/04
A61K 31/506

(54) Título: **COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO.que possuem atividade inibitória do ciclo celular são descritos.

(30) Prioridade Unionista: 30/07/2005 GB 0515743.3, 06/10/2005 GB 0520281.7, 22/12/2005 GB 0526015.3, 28/04/2006 GB 0608371.1, 30/07/2005 GB 0515743.3, 06/10/2005 GB 0520281.7, 06/10/2005 GB 0520281.7, 30/07/2005 GB 0515743.3

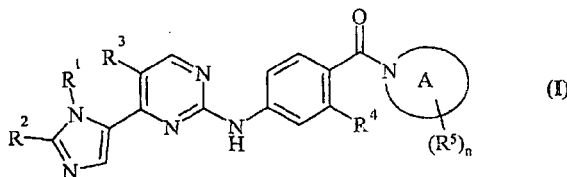
(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): Clifford Jones, Clive Green, David Andrews, Maurice Raymond Finlay

(74) Procurador(es): MOMSEN LEONARDOS & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006002801 de 27/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/015064de 08/02/2007



“COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO.”

A invenção diz respeito a derivados de pirimidina, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres destes hidrolisáveis *in vivo*, que possuem atividade inibitória do ciclo celular e são conseqüentemente úteis quanto à sua atividade anti-proliferação celular (tal como anti-câncer) e são portanto úteis em métodos de tratamento do corpo humano ou animal. A invenção também diz respeito a processos para a fabricação dos ditos derivados de pirimidina, às composições farmacêuticas que os contenham e ao seu uso na fabricação de medicamentos de uso na produção de um efeito anti-proliferação celular em um animal de sangue quente tal como o ser humano.

O ciclo celular é fundamental para a sobrevivência, regulação e proliferação de células e é altamente regulado para garantir que cada etapa progrida em uma maneira oportuna e ordenadamente. A progressão de células através do ciclo celular surge da ativação e desativação seqüenciais de vários membros da família da quinase dependente de ciclina (CDK). A ativação de CDKs é dependente da sua interação com uma família de proteínas intracelulares chamadas de ciclinas. As ciclinas ligam-se às CDKs e esta associação é essencial para a atividade de CDK dentro da célula. As ciclinas diferentes são expressadas e degradadas em pontos diferentes no ciclo celular para garantir que a ativação e a inativação de CDKs ocorram na ordem correta para a progressão através do ciclo celular.

Além disso, as CDKs parecem estar a jusante de vários

caminhos de sinalização de oncogene. A desregulação da atividade de CDK pela super regulação de ciclinas e/ou deleção de inibidores endógenos parece ser um eixo importante entre os caminhos da sinalização mitogênica e proliferação de células de tumor.

5 Conseqüentemente foi reconhecido que um inibidor de quinases de ciclo celular, particularmente inibidores de CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6 (que operam nas fases G2/M, G1/S-S-G2/M e G1-S respectivamente) devem ser de valor como um inibidor ativo da proliferação celular, tal como o crescimento de células cancerosas em mamífero.

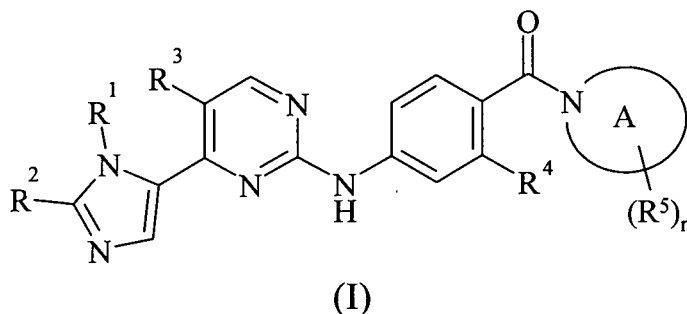
10 As células de tumor também são consideradas ser altamente dependentes da atividade transcricional contínua da RNA polimerase II para manter níveis apropriados de proteínas antiapoptóticas e garantir a sobrevivência da célula tumoral. CDK1, CDK7, CDK8 e CDK9 em particular são conhecidas regular a atividade da RNA polimerase II através da
15 fosforilação do domínio de terminal C da proteína. Assim, a inibição da atividade da RNA polimerase II através de inibidores destas CDKs pode contribuir para um efeito pró-apoptótico em células de tumor.

 Espera-se que a inibição das quinases de ciclo celular seja de valor no tratamento de estados de doença associados com ciclos celulares e
20 proliferação celular aberrantes tais como canceres (tumores sólidos e leucemias), distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso
25 retinal.

 A WO 02/20512, WO 03/076435, WO 03/076436, WO 03/076434, WO 03/076433 e WO 04/101549 descrevem certos derivados de 2-anilino-4-imidazolilpirimidina que inibem o efeito das quinases do ciclo celular. A presente invenção está fundamentada na descoberta de que um

novo grupo de 2-(4-heterociclocarbonilânilino)-4-(imidazolil)-pirimidinas inibe os efeitos das quinases de ciclo celular, particularmente a CDK2, e assim possuem propriedades anti-proliferação celular. Os compostos da presente invenção não são especificamente divulgados em nenhum dos pedidos acima e é esperado que estes compostos possuam propriedades benéficas em termos de uma ou mais de sua atividade farmacológica (particularmente como compostos que inibem CDK2) e/ou farmacocinética, eficácia, perfis metabólicos e toxicológicos que os tornem particularmente adequados para a administração *in vivo* a um animal de sangue quente, tal como o ser humano. Em particular estes compostos no geral têm níveis muito altos de potência celular e enzimática, alta solubilidade em água e características de ligação de proteína favoráveis.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I):



15

em que:

R^1 é etila, propila, isopropila, butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^6 ;

20

R^2 é metila, etila, isopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila, ciclopropilmetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio ou halo;

R^4 é hidrogênio, etinila, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla mercapto, metiltio, mesila, trifluorometila,

25

trifluorometóxi, metila, etila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alcanóila C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})₂ carbamoíla, alquila C_{1-6} S(O)_a em que um é 0 a 2, alquila sulfonilóxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} carbonila, carbociclila, heterociclila, N-(alquila C_{1-6}) sulfamoíla, ou N,N-(alquila C_{1-6})₂ sulfamoíla; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; ou R^5 é -NHR⁹, -NR¹⁰R¹¹ ou -O-R¹²;

n é 0 a 2; em que os valores de R^5 podem ser os mesmos ou diferentes;

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{15} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , alcanóila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonila, alquenila C_{2-4} sulfonila, alquinila C_{2-4} sulfonila, alcóxi C_{1-4} carbonila, carbamoíla, N-(alquila C_{1-4}) carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-4}) carbamoíla, carbociclila ou heterociclila; em que R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{15} podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais grupos selecionados de R^{13} ; e em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{14} ;

R^8 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, fenilamino, N-metil-carbamoíla, N-etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietil-carbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etilsulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metil-sulfamoíla, N-etilsulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla, N,N-dietil sulfamoíla, ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

10 R^{13} é selecionado de halo, ciano, hidróxi, amino, trifluorometila, trifluorometóxi, dimetilamino, carbociclila, heterociclila, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ; e

R^{14} é selecionado de alquila C_{1-3} , alcanóila C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfonila, alcóxi C_{1-3} carbonila, carbamoíla, N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla, e
15 N,N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

20 R^1 é etila, propila, isopropila, butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^6 ;

R^2 é metila, etila, isopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila, ciclopropilmetila ou ciclopropila;

25 R^3 é hidrogênio ou halo;

R^4 é hidrogênio, etinila, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, metiltio, mesila, trifluorometila, trifluorometóxi, metila, etila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a

nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R⁷;

R⁵ é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, alcanoíla C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆) carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂ carbamoíla, alquila C₁₋₆ S(O)_a em que um é 0 a 2, alcóxi C₁₋₆ carbonila, N-(alquila C₁₋₆) sulfamoíla, ou N,N-(alquila C₁₋₆)₂ sulfamoíla; em que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; ou R⁵ é -NHR⁹, -NR¹⁰R¹¹ ou -O-R¹²;

n é 0 a 2; em que os valores de R⁵ podem ser os mesmos ou diferentes;

R⁶ é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, alcanoíla C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonila, alquenila C₂₋₄ sulfonila, alquinila C₂₋₄ sulfonila, alcóxi C₁₋₄ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, carbociclila ou heterociclila; em que R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹² podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um grupo selecionado de R¹³; e em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R¹⁴;

R⁸ é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etilsulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etilsulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla, N,N-dietilsulfamoíla, ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

R^{13} é selecionado de halo, ciano, hidróxi, amino, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ; e

R^{14} é selecionado de alquila C_{1-3} , alcanoíla C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfonila, alcóxi C_{1-3} carbonila, carbamoíla, N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla, e
5 N,N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

10 R^1 é etila, propila, isopropila, butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^6 ;

R^2 é metila, etila, isopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila, ciclopropilmetila ou ciclopropila;

15 R^3 é hidrogênio ou halo;

R^4 é hidrogênio, etinila, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, metiltio, mesila, trifluorometila, trifluorometóxi, metila, etila ou metóxi;

20 O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ;

25 R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alcanoíla C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6}) carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})₂ carbamoíla, alquila C_{1-6} S(O)_a em que um é 0 a 2, alcóxi C_{1-6} carbonila, carbociclila, heterociclila, N-(alquila C_{1-6}) sulfamoíla, ou N,N-(alquila C_{1-6})₂ sulfamoíla; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; em que se a dita

heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; ou R^5 é -NHR⁹, -NR¹⁰R¹¹ ou -O-R¹²;

n é 0 a 2; em que os valores de R^5 podem ser os mesmos ou diferentes;

5 R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{15} são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, alcanoíla C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonila, alquenila C₂₋₄ sulfonila, alquinila C₂₋₄ sulfonila, alcóxi C₁₋₄ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, carbociclila ou heterociclila; em
10 que R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{15} podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ; e em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{14} ;

R^8 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi,
15 trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etilsulfonila, metoxicarbonila,
20 etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etilsulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla, N,N-dietilsulfamoíla, ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

R^{13} é selecionado de halo, ciano, hidróxi, amino, trifluorometila, trifluorometóxi, dimetilamino, carbociclila, heterociclila, alquila C₁₋₃ e alcóxi C₁₋₃; e

25 R^{14} é selecionado de alquila C₁₋₃, alcanoíla C₁₋₃, alquila C₁₋₃ sulfonila, alcóxi C₁₋₃ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₃) carbamoíla, e N,N-(alquila C₁₋₃) carbamoíla;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

R^1 é etila, propila, isopropila, butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila; em
5 que R^1 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^6 ;

R^2 é metila, etila, isopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila, ciclopropilmetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio ou halo;

R^4 é hidrogênio, etinila, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino,
10 carbóxi, carbamoíla, mercapto, metiltio, mesila, trifluorometila, trifluorometóxi, metila, etila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel
15 saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de halo, ciano,
20 hidróxi, trifluorometóxi, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alcanóila C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6}) carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})₂ carbamoíla, alquila C_{1-6} S(O)_a em que um é 0 a 2, alcóxi C_{1-6} carbonila, carbociclila, heterociclila, N-(alquila C_{1-6}) sulfamoíla, ou N,N-(alquila C_{1-6})₂ sulfamoíla; em que R^5 independentemente pode ser
25 opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; ou R^5 é -NHR⁹, -NR¹⁰R¹¹ ou -O-R¹²;

n é 0 a 2; em que os valores de R^5 podem ser os mesmos ou diferentes;

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

$R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ e R^{15} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , alcanóila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonila, alquenila C_{2-4} sulfonila, alquinila C_{2-4} sulfonila, alcóxi C_{1-4} carbonila, carbamoíla, N-(alquila C_{1-4}) carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-4}) carbamoíla, carbociclila ou heterociclila; em que $R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ e R^{15} podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ; e em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{14} ;

R^8 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoíla, N-etil-carbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etil-sulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etil-sulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla, N,N-dietilsulfamoíla, ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

R^{13} é selecionado de halo, ciano, hidróxi, amino, trifluorometila, trifluorometóxi, dimetilamino, carbociclila, heterociclila, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ; e

R^{14} é selecionado de alquila C_{1-3} , alcanóila C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfonila, alcóxi C_{1-3} carbonila, carbamoíla, N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla, e N,N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

R^1 é etila, propila, isopropila, butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila,

ciclopentila ou ciclobutila; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^6 ;

R^2 é metila, etila, isopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila, ciclopropilmetila ou ciclopropila;

5 R^3 é hidrogênio ou halo;

R^4 é hidrogênio, etinila, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, metiltio, mesila, trifluorometila, trifluorometóxi, metila, etila ou metóxi;

10 O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente
15 substituído por R^7 ;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alcanóila C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6}) carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})₂ carbamoíla, alquila C_{1-6} S(O)_a em que um é 0 a 2, alquila
20 sulfonilóxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} carbonila, carbociclila, heterociclila, N-(alquila C_{1-6}) sulfamoíla, ou N,N-(alquila C_{1-6})₂ sulfamoíla; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; ou R^5 é -NHR⁹, -
25 NR¹⁰R¹¹ ou -O-R¹²;

n é 0 a 2; em que os valores de R^5 podem ser os mesmos ou diferentes;

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{15} são independentemente selecionados

de alquila C₁₋₄, alcanoíla C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonila, alquenila C₂₋₄ sulfonila, alquinila C₂₋₄ sulfonila, alcóxi C₁₋₄ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, carbociclila ou heterociclila; em que R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹⁵ podem ser de modo independente
 5 opcionalmente substituídos no carbono por um grupo selecionado de R¹³; e em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R¹⁴;

R⁸ é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, metila, etila, metóxi,
 10 etóxi, acetila, acetóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoíla, N-etil-carbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etilsulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etil-sulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla,
 15 N,N-dietilsulfamoíla, ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

R¹³ é selecionado de halo, ciano, hidróxi, amino, trifluorometila, trifluorometóxi, dimetilamino, carbociclila, heterociclila, alquila C₁₋₃ e alcóxi C₁₋₃; e

R¹⁴ é selecionado de alquila C₁₋₃, alcanoíla C₁₋₃, alquila C₁₋₃
 20 sulfonila, alcóxi C₁₋₃ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₃) carbamoíla, e N,N-(alquila C₁₋₃) carbamoíla;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Neste relatório descritivo o termo “alquila” inclui grupos
 25 alquila tanto de cadeia reta quanto ramificada mas as referências a grupos alquila individuais tais como “propila” são específicos apenas para a versão de cadeia reta. Por exemplo, “alquila C₁₋₆” e “alquila C₁₋₄” incluem metila, etila, propila, isopropila e t-butila. “Alquila C₁₋₃” inclui metila, etila, propila e isopropila. Entretanto, as referências a grupos alquila individuais tais como

‘propila’ são específicos apenas para a versão de cadeia reta e referências a grupos alquila de cadeia ramificada individuais tal como ‘isopropila’ são específicos apenas para a versão de cadeia ramificada. Uma convenção similar se aplica a outros radicais. O termo “halo” refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Onde os substituintes opcionais são escolhidos de “um ou mais” grupos deve ser entendido que esta definição inclui todos os substituintes sendo escolhidos de um dos grupos especificados ou os substituintes sendo escolhidos de dois ou mais dos grupos especificados.

Uma “heterociclila” é um anel mono ou bicíclico, saturado, parcialmente saturado ou não saturado contendo de 4 a 12 átomos do qual pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que, a menos que de outro modo especificado, podem ser ligados ao carbono ou nitrogênio, em que um grupo $-CH_2-$ opcionalmente pode ser substituído por um $-C(O)-$, um átomo de nitrogênio do anel pode opcionalmente carregar um grupo alquila C_{1-6} e formar um composto quaternário ou um átomo de nitrogênio e/ou enxofre do anel podem ser opcionalmente oxidados para formar o N-óxido e ou os S-óxidos. Os exemplos e os valores adequados do termo “heterociclila” são morfolino, piperidila, piridila, piranila, pirrolila, isotiazolila, indolila, quinolila, tienila, 1,3-benzodioxolila, tiadiazolila, piperazinila, tiazolidinila, pirrolidinila, tiomorfolino, pirrolinila, homopiperazinila, 3,5-dioxa-piperidinila, tetraidropiranila, imidazolila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, isoxazolila, N-metilpirrolila, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridino-N-óxido e quinolino-N-óxido. Em um aspecto da invenção um “heterociclila” é um anel mono ou bicíclico, saturado, parcialmente saturado ou não saturado contendo 5 ou 6 átomos do qual pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, podem, a menos que de outro modo especificado, ser ligados ao carbono ou nitrogênio, um grupo $-CH_2-$ opcionalmente pode ser substituído

por um $-C(O)-$ e um átomo de enxofre no anel pode ser opcionalmente oxidado para formar o S-óxidos.

Uma “carbociclila” é um anel de carbono mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou não saturado que contém de 3 a 12 átomos; em que um grupo $-CH_2-$ opcionalmente pode ser substituído por um $-C(O)-$. Particularmente “carbociclila” é um anel monocíclico contendo 5 ou 6 átomos ou um anel bicíclico contendo 9 ou 10 átomos. Os valores adequados para “carbociclila” incluem ciclopropila, ciclobutila, 1-oxociclopentila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, fenila, naftila, tetralinila, indanila ou 1-oxoindanila.

O anel A é um “anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais”. Um “anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais” é um anel monocíclico saturado contendo de 4 a 7 átomos ligados à porção fenila da fórmula (I) por intermédio de um átomo de nitrogênio contido no anel, o anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, em que um grupo $-CH_2-$ opcionalmente pode ser substituído por um $-C(O)-$, e o átomo de enxofre opcional pode ser opcionalmente oxidado para formar o S-óxidos. Um “anel saturado de 5 a 6 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais” é definido como para um “anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais” mas em que o anel tem apenas 5 ou 6 átomos.

Dois átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos. Uma ponte é um átomo ou dois átomos conectando duas partes diferentes de uma molécula. A ponte de um ou dois

átomos” pode ser fabricada de um ou dois carbono átomos, ou um heteroátomo ou um heteroátomo e um átomo de carbono. O heteroátomo é selecionado de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Particularmente a ponte é um átomo de oxigênio. Alternativamente a ponte é um átomo de carbono. Os

5 exemplos de um “anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais conectados por uma ponte de um ou dois átomos” incluem 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ila, 2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]heptan-2-ila e 3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ila.

10 Os exemplos de “alcóxi C_{1-6} carbonila” e “alcóxi C_{1-4} carbonila” incluem metoxicarbonila, etoxicarbonila, n- e t-butóxi-carbonila. Os exemplos de “alcóxi C_{1-3} carbonila” incluem metóxi-carbonila e etoxicarbonila. Os exemplos de “alcóxi C_{1-3} ” incluem metóxi, etóxi e propóxi. Os exemplos de “alquila C_{1-6} $S(O)_a$ em que um é 0 a 2” incluem metiltio,

15 etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila e etilsulfonila. Os exemplos de “alcanoíla C_{1-6} ”, “alcanoíla C_{1-4} ” e “ C_{1-3} alcanoíla” incluem propionila e acetila. Os exemplos de “alquenila C_{2-6} ” são vinila, alila e 1-propenila. Os exemplos de “alquinila C_{2-6} ” são etinila, 1-propinila e 2-propinila. Os exemplos de “N-(alquila C_{1-6}) sulfamoíla” são N-(metil) sulfamoíla e N-(etil)

20 sulfamoíla,. Os exemplos de “N,N-(alquila C_{1-6})₂ sulfamoíla,” são N,N-(dimetil) sulfamoíla, e N-(metil) -N-(etil) sulfamoíla,. Os exemplos de “N-(alquila C_{1-6}) carbamoíla,” “N-(alquila C_{1-4}) carbamoíla,” e “N-(alquila C_{1-3}) carbamoíla,” são metil-aminocarbonila e etilaminocarbonila. Os exemplos de

25 “N,N-(alquila C_{1-6})₂ carbamoíla,” “N,N-(alquila C_{1-4})₂ carbamoíla,” e “N,N-(alquila C_{1-3})₂ carbamoíla,” são dimetilaminocarbonila e metiletilaminocarbonila. Os exemplos de “alquila C_{1-4} sulfonila” e incluem metilsulfonila, isopropil-sulfonila e t-butil-sulfonila. Os exemplos de “alquila C_{1-3} sulfonila” e incluem metilsulfonila e isopropilsulfonila. Os exemplos de “alquenila C_{1-4} sulfonila” incluem etenilsulfonila e alilsulfonila. Os exemplos

de "alquinila C₁₋₄ sulfonila" incluem etinilsulfonila e propinilsulfonila. Os exemplos de "alquila C₁₋₆ sulfonilóxi" são mesilóxi e isopropilsulfonilóxi.

Um sal farmacologicamente aceitável adequado de um composto da invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto da invenção que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico ou maleico. Além disso, um sal farmacologicamente aceitável adequado de um composto da invenção que seja suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou um sal com uma base orgânica que produzam um cátion fisiologicamente aceitável, por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo grupo carbóxi ou hidróxi é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool precursor. Ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de alcóxi C₁₋₆ metila por exemplo metoximetila, ésteres de alcanóila C₁₋₆ oximetila por exemplo pivaloioximetila, ésteres ftalidílicos, ésteres de cicloalcóxi C₃₋₈ carbonilóxi alquila C₁₋₆ por exemplo ésteres de 1-ciclo-hexilcarboniloxietila; 1,3-dioxolen-2-onilmetila por exemplo ésteres de 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e alcóxi C₁₋₆ carbonilaoxietila por exemplo 1-metoxicarboniloxietila e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como ésteres de fosfato e éteres de α -aciloxialquila e compostos relacionados que como um

resultado da hidrólise *in vivo* da decomposição do éster para dar o grupo hidróxi precursor. Os exemplos de ésteres de α -acilóxi-alquila incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção de ésteres hidrolisável *in vivo* que formam grupos por hidróxi incluem alcanóila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla substituída e fenilacetila, alcoxicarbonila (para dar ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoíla, e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoíla, (para dar carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Os exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados a partir de um átomo de nitrogênio do anel por intermédio de um grupo metileno nas posições 3 ou 4 do anel benzoíla.

Alguns compostos da fórmula (I) podem ter centros quirais e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z), e deve ser entendido que a invenção abrange todos de tais isômeros óticos, diastereoisômeros e isômeros geométricos que possuem atividade inibidora de CDK.

A invenção diz respeito a qualquer e todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) que possuem atividade inibidora de CDK.

Também deve ser entendido que certos compostos da fórmula (I) podem existir nas formas solvatadas assim como não solvatadas tal como, por exemplo, formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção abrange todos de tais formas solvatadas que possuem atividade inibidora de CDK.

Os valores particulares dos grupos variáveis são como segue. Tais valores podem ser usados onde apropriado como qualquer uma das definições, reivindicações ou formas de realização definidas mais acima ou em seguida.

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila.

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila,

ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila.

R^1 é etila.

R^1 é isopropila.

R^1 é ciclopropilmetila.

5 R^1 é 1-ciclopropiletila.

R^1 é ciclobutila.

R^1 é ciclopentila.

R^1 é ciclobutila.

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila,

10 metoximetila ou ciclopropila.

R^2 é metila ou metoximetila.

R^2 é metila.

R^2 é etila.

R^2 é isopropila.

15 R^2 é difluorometila.

R^2 é trifluorometila.

R^2 é metoximetila.

R^2 é ciclopropila.

R^3 é hidrogênio ou flúor.

20 R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro.

R^3 é hidrogênio.

R^3 é flúor.

R^3 é cloro.

R^4 é hidrogênio, halo, ciano, mesila, metila ou metóxi.

25 R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi.

R^4 é hidrogênio.

R^4 é halo.

R^4 é flúor.

R^4 é cloro.

R^4 é ciano.

R^4 é mesila.

R^4 é metila.

R^4 é metóxi.

5 O anel A é um anel saturado de 5 a 6 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que R^7 é alquila C_{1-4} .

10 O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver
15 um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de alquila C_{1-4} , carbociclila ou heterociclila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais grupos selecionado de R^{13} ;

20 R^{13} é selecionado de halo, hidróxi, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , dimetilamino ou heterociclila.

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel
25 saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de alquila C_{1-4} ou carbociclila; em que R^7

pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ;

R^{13} é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-3} , dimetilamino ou heterociclila.

5 O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver
10 um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de alquila C_{1-4} ou carbociclila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ;

15 R^{13} é selecionado de alcóxi C_{1-3} , dimetilamino ou heterociclila.

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que

20 R^7 é selecionado de alquila C_{1-4} ou carbociclila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ;

R^{13} é selecionado de alcóxi C_{1-3} , dimetilamino ou heterociclila.

O anel A é morfolino, piperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila; em
25 que a dita piperazin-1-ila pode ser opcionalmente substituída no nitrogênio por R^7 ; em que R^7 é alquila C_{1-4} .

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperidin-1-ila, 1,4-diazepan-1-ila, azetidin-1-ila, piperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ila, pirrolidin-1-ila ou 2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]hept-5-

ila; em que O anel A pode ser opcionalmente substituído no nitrogênio por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de metila, etila, isopropila, ciclopropila, ciclobutila, fenila ou piridila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais grupos selecionado de R^{13} ;

R^{13} é selecionado de flúor, cloro, hidróxi, metila, metóxi, dimetilamino ou pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperidin-1-ila, 1,4-diazepan-1-ila, azetidin-1-ila, piperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ila, pirrolidin-1-ila ou 2,5-diazabicyclo-[2,2,1]hept-5-ila; em que as ditas 1,4-diazepan-1-ila, piperazin-1-ila ou 2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il podem ser opcionalmente substituídas no nitrogênio por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de metila, etila, isopropila, ciclopropila ou ciclobutila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ;

R^{13} é selecionado de hidróxi, metóxi, dimetilamino ou pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperidin-1-ila, 1,4-diazepan-1-ila, azetidin-1-ila, 1,1-dioxothiomorfolino, piperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ila ou pirrolidin-1-ila; em que as ditas 1,4-diazepan-1-ila ou piperazin-1-il podem ser opcionalmente substituídas no nitrogênio por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de metila, etila, isopropila ou ciclopropila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ;

R^{13} é selecionado de metóxi, dimetilamino ou pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino, piperidin-1-ila, 1,4-diazepan-1-ila, azetidin-1-ila, 1,1-dioxothiomorfolino, piperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila; em

que as ditas 1,4-diazepan-1-ila ou piperazin-1-ila podem ser opcionalmente substituídas no nitrogênio por R⁷; em que

R⁷ é selecionado de metila, etila ou ciclopropila; em que R⁷ pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R¹³;

R¹³ é selecionado de metóxi, dimetilamino ou pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino, piperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila; em que a dita piperazin-1-ila pode ser opcionalmente substituída no nitrogênio por R⁷; em que R⁷ é metila.

10 O anel A é morfolino, 4-metilpiperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino, 1,1-dioxothimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-iletal) piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-ciclopropil-homopiperazin-1-ila, 4-ciclobutilomopiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)homopiperazin-1-ila, 4-isopropilomopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ila, pirrolidin-1-ila, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila ou 2-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila.

20 O anel A é morfolino, 1,1-dioxothimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-etil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-iletal) piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2-fluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2-clorofenil)piperazin-1-ila, 4-(4-clorofenil)piperazin-1-ila, 4-(4-fenil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(3-metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(4-

metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(3-metilfenil)piperazin -1-ila, 4-(2-metilfenil)-
 piperazin-1-ila, 4-(4-metilfenil)piperazin-1-ila, 4-(2,3-dimetilfenil)-piperazin-
 1-ila, 4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-ila, 4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-ila, 4-
 (2-hidroxifenil)piperazin-1-ila, 4-(5-cloro-pirid-2-il)-piperazin-1-ila, 4-
 5 ciclopropil-homopiperazin-1-ila, 4-ciclo-butyl-homo-piperazin-1-ila, 4-(2-
 hidroxietil)homopiperazin-1-ila, 4-(2-metóxietyl)-homopiperazin-1-ila, 4-
 isopropil-homopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-
 azabicciclo[3,2,1]oct-3-ila, pirrolidin-1-ila, 2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-
 metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-(2-metoxietyl)-2,5-
 10 diazabicciclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-etil-2,5-diazabicciclo [2,2,1]hept-5-ila ou 2-
 isopropil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-5-ila.

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila,
 piperazin-1-ila, azetidín-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetil-
 aminoetyl)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietyl)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin -1-
 15 ileetyl)piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-
 isopropilpiperazin-1-ila, 4-isopropil-homopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan- 4-ila,
 8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ila ou pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila,
 piperazin-1-ila, azetidín-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetil-
 20 aminoetyl)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietyl)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin -1-
 ileetyl)piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila ou
 pirrolidin-1-ila.

O anel A é morfolino.

O anel A é 4-metilpiperazin-1-ila.

25 O anel A é pirrolidin-1-ila.

R^5 é $-NR^{10}R^{11}$; em que R^{10} e R^{11} são independentemente
 selecionados de alquila C_{1-4} .

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi,
 amino, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} sulfonilóxi, alquila $C_{1-6} S(O)_a$ em que um é 2

ou heterociclila; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; ou R^5 é $-NHR^9$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em que se a dita heterociclila contiver uma porção $-NH-$ este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; em que

5 R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} ou carbociclila; em que R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais grupos selecionado de R^{13} ;

10 R^8 é selecionado de hidróxi, amino e fenilamino; e

R^{13} é selecionado de carbociclila e alcóxi C_{1-3} .

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} sulfonilóxi, alquila $C_{1-6} S(O)_a$ em que um é 2 ou heterociclila; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; ou R^5 é $-NHR^9$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em que se a dita heterociclila contiver uma porção $-NH-$ este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; em que

15

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de

20 alquila C_{1-4} ou carbociclila;

R^8 é selecionado de hidróxi e amino.

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, alquila C_{1-6} , alquila $C_{1-6} S(O)_a$ em que um é 2 ou heterociclila; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; ou R^5 é $-NHR^9$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em que se a dita heterociclila contiver uma porção $-NH-$ este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ; em que

25

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de

alquila C₁₋₄;

R⁸ é selecionado de hidróxi e amino.

R⁵ é -NR¹⁰R¹¹; em que R¹⁰ e R¹¹ são metila.

5 R⁵ é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, pirid-2-ila, homopiperazin-1-ila, piperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila; em que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; em que R⁵ pode ser opcionalmente substituído no nitrogênio por R¹⁵; ou R⁵ é -NHR⁹ ou -NR¹⁰R¹¹; em que

10 R⁶ é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ são independentemente selecionados de metila, etila, propila, isopropila, isobutila, ciclopropila ou ciclobutila; em que R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais grupos selecionado de R¹³;

15 R⁸ é selecionado de hidróxi, amino e fenilamino; e

R¹³ é selecionado de ciclopropila e metóxi.

R⁵ é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila; em que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; em que a dita piperazin-1-ila pode ser opcionalmente substituído no nitrogênio por R¹⁵; ou R⁵ é -NHR⁹ ou -NR¹⁰R¹¹; em que

R⁶ é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

25 R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ são independentemente selecionados de metila ou ciclopropila;

R⁸ é selecionado de hidróxi e amino.

R⁵ é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, piperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila; em que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou

mais R^8 ; em que a dita piperazin-1-ila pode ser opcionalmente substituída no nitrogênio por R^{15} ; ou R^5 é $-NHR^9$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em que

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de

5 metila;

R^8 é selecionado de hidróxi e amino.

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, dimetilamino, dietilamino, isopropila, pirid-2-ila, hidroximetila, metilamino, amino-metila,
10 4-metilpiperazin-1-ila, ciclopropilamino, pirrolidin-1-ila, homo-piperazin-1-ila, ciclobutilamino, fenilaminometila, N-metil-N-(ciclo-propilmetil)amino, N-metil-N-ciclopropilamino, N-metil-N-isobutilamino, N-metil-N-(2-metoxietil)amino, N-etil-N-propilamino ou N-metil-N-ciclobutilamino.

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, dimetilamino, hidroximetila, metilamino, aminometila, 4-metilpiperazin-1-ila, ciclopropilamino ou pirrolidin-1-ila.
15

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, dimetilamino, hidroximetila, metilamino, aminometila,
20 4-metilpiperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila.

n é 0 ou 1.

n é 0.

n é 1.

n é 2; em que os valores de R^5 podem ser os mesmos ou
25 diferentes.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila;

R^2 é metila ou metoximetila;

R^3 é hidrogênio ou flúor;

R^4 é hidrogênio, halo, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 5 a 6 membros ligado a
 5 nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou
 enxofre adicionais; em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio
 adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que
 R^7 é alquila C_{1-4} ;

R^5 é $-NR^{10}R^{11}$; em que R^{10} e R^{11} são independentemente
 10 selecionados de alquila C_{1-4} ; e

n é 0 ou 1;

ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster
 hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um
 15 composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropilmetila ou
 ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila,
 metoximetila ou ciclopropila;

20 R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro;

R^4 é hidrogênio, halo, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a
 nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou
 enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel
 25 saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente
 conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver
 um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente
 substituído por R^7 ;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi,

amino, alquila C₁₋₆, alquila C₁₋₆ S(O)_a em que um é 2 ou heterociclila; em que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; ou R⁵ é -NHR⁹ ou -NR¹⁰R¹¹; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R¹⁵;

n é 0 ou 1;

R⁷ é selecionado de alquila C₁₋₄ ou carbociclila; em que R⁷ pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R¹³;

R⁸ é selecionado de hidróxi e amino;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄; e

R¹³ é selecionado de alcóxi C₁₋₃, dimetilamino ou heterociclila; ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R¹ é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila;

R² é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

R³ é hidrogênio ou flúor;

R⁴ é hidrogênio, halo, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R⁷;

R⁵ é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, alquila C₁₋₆, alquila C₁₋₆ S(O)_a em que um é 2 ou heterociclila; em

que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; ou R⁵ é -NHR⁹ ou -NR¹⁰R¹¹; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R¹⁵;

5 n é 0 ou 1;

R⁷ é selecionado de alquila C₁₋₄ ou carbociclila; em que R⁷ pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R¹³;

R⁸ é selecionado de hidróxi e amino;

10 R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄; e

R¹³ é selecionado de alcóxi C₁₋₃, dimetilamino ou heterociclila; ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

15 Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R¹ é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila;

20 R² é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

R³ é hidrogênio, flúor ou cloro;

R⁴ é hidrogênio, halo, ciano, metila, metila ou metóxi;

25 O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R⁷;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} sulfonyl, alquila $C_{1-6} S(O)_a$ em que a é 2 ou heterociclila; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; ou R^5 é $-NHR^9$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em
5 que se a dita heterociclila contiver uma porção $-NH-$ este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ;

n é 0 ou 1;

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^7 é selecionado de alquila C_{1-4} ou carbociclila; em que R^7
10 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um grupo selecionado de R^{13} ;

R^8 é selecionado de hidróxi e amino;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} ou carbociclila;

R^{13} é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-3} , dimetilamino ou
15 heterociclila;

ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um
20 composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro;

R^4 é hidrogênio, halo, ciano, metila, metila ou metóxi;

O anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel

saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R⁷;

5 R⁵ é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, alquila C₁₋₆, alquila C₁₋₆ sulfonilóxi, alquila C₁₋₆ S(O)_a em que a é 2 ou heterociclila; em que R⁵ independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; ou R⁵ é -NHR⁹ ou -NR¹⁰R¹¹; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser
10 opcionalmente substituído por R¹⁵;

n é 0 ou 1;

R⁶ é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R⁷ é selecionado de alquila C₁₋₄, carbociclila ou heterociclila; em que R⁷ pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais
15 grupos selecionado de R¹³;

R⁸ é selecionado de hidróxi, amino e fenilamino;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄ ou carbociclila; em que R⁹, R¹⁰, R¹¹ e R¹⁵ podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais grupos
20 selecionado de R¹³;

R¹³ é selecionado de halo, carbociclila, hidróxi, alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, dimetilamino ou heterociclila;

ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

25 Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que

R¹ é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila;

R² é metila ou metoximetila;

R^3 é hidrogênio ou flúor;

R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é morfolino, 4-metilpiperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila;

5 R^5 é $-NR^{10}R^{11}$; em que R^{10} e R^{11} são metila; e
n é 0 ou 1;

ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

10 Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

15 R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro;

R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidina-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-isopropil-homopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ila ou pirrolidin-1-ila;

25 R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, dimetilamino, hidroximetila, metilamino, aminometila, 4-metilpiperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila;

n é 0 ou 1;

ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um

composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila ou ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio ou flúor;

R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetil-aminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, dimetilamino, hidroximetila, metilamino, aminometila, 4-metilpiperazin-1-ila ou pirrolidin-1-ila;

n é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro;

R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi;

O anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetil-aminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-

5 iletil)piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-ciclopropil-homopiperazin-1-ila, 4-ciclo-butyl-homopiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)homopiperazin-1-ila, 4-iso-propil-homopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1] oct-3-ila, 5 pirrolidin-1-ila, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila ou 2-etil-2,5-diazabicyclo - [2,2,1]hept-5-ila.

10 R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, dimetilamino, hidroximetila, metilamino, aminometila, 4-metilpiperazin-1-ila, ciclo- propilamino ou pirrolidin-1-ila;

n é 0 ou 1;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

15 Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) (como representado acima) em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

20 R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro;

R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi;

25 O anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-etil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)- piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperazin-1-ila, 4-ciclopropil- piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2-fluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2,4-difluoro- fenil)piperazin-1-ila, 4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2-clorofenil)- piperazin-1-ila, 4-(4-clorofenil)piperazin-1-ila, 4-(4-fenil)-piperazin-1-ila, 4-

(2-metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(3-metoxifenil) piperazin-1-ila, 4-(4-metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(3-metilfenil)piperazin-1-ila, 4-(2-metilfenil)-piperazin-1-ila, 4-(4-metilfenil)piperazin-1-ila, 4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-ila, 4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-ila, 4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-ila, 4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-ila, 4-(5-cloro-pirid-2-il)piperazin-1-ila, 4-ciclopropil-homopiperazin-1-ila, 4-ciclobutil-homopiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)homopiperazin-1-ila, 4-(2-metóxi-etil)homopiperazin-1-ila, 4-isopropil-homopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ila, pirrolidin-1-ila, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-(2-metoxietil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-etil-2,5-diazabicyclo [2,2,1]hept-5-ila ou 2-isopropil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, dimetilamino, dietilamino, isopropila, pirid-2-ila, hidroximetila, metilamino, aminometila, 4-metilpiperazin-1-ila, ciclopropilamino, pirrolidin-1-ila, homopiperazin-1-ila, ciclobutilamino, fenilaminometila, N-metil-N-(ciclo-propilmetil)amino, N-metil-N-ciclopropilamino, N-metil-N-isobutilamino, N-metil-N-(2-metoxietil)amino, N-etil-N-propilamino ou N-metil-N-ciclobutilamino;

n é 0 ou 1;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Em um outro aspecto da invenção, os compostos preferidos da invenção são qualquer um dos Exemplos ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

Em um outro aspecto da invenção, os compostos preferidos da invenção são selecionado de:

4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-(4-{[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

5 Cloro-N-(4-{[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5-Cloro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

10 N-{4-[(4-Isopropil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-{[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

15 N-(4-{[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-3-fluorofenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)metanona;

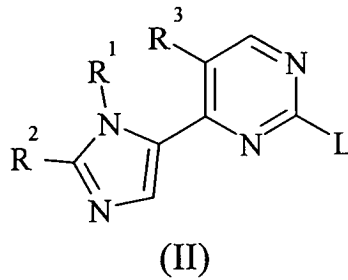
[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]metanona;

20 ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

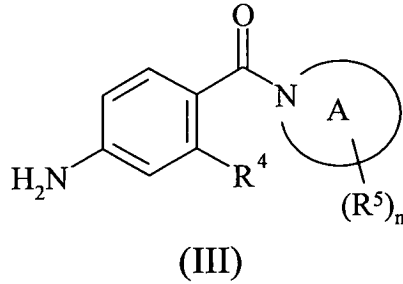
Os aspectos preferidos da invenção são aqueles que dizem respeito ao composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

25 Um outro aspecto da presente invenção fornece um processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, processo este que (em que grupos variáveis são, a menos que de outro modo especificado, como definidos na fórmula (I)) compreende de:

Processo a) reação de uma pirimidina da fórmula (II):

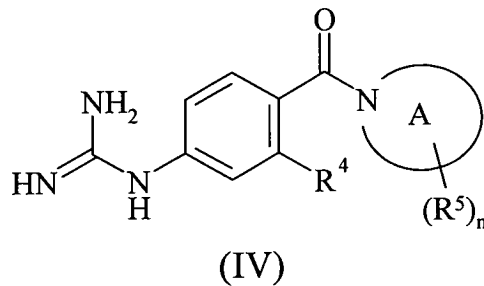


em que L é um grupo deslocável; com uma anilina da fórmula (III):

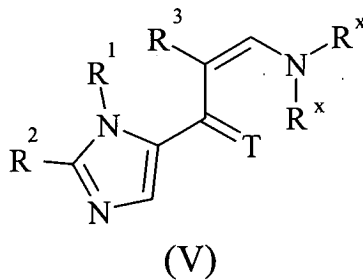


ou

Processo b) reagir um composto da fórmula (IV):

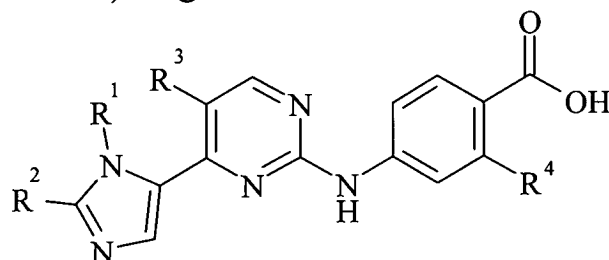


5 com um composto da fórmula (V):



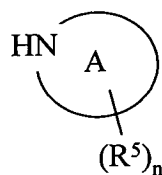
em que T é O ou S; R^x pode ser o mesmo ou diferente e é selecionado de alquila C_{1-6} ; ou

Processo c) reagir um ácido da fórmula (VI):



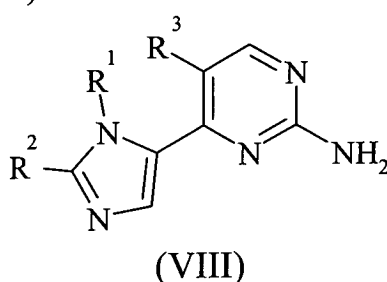
(VI)

ou um derivado ácido ativado deste; com uma amina da fórmula (VII):

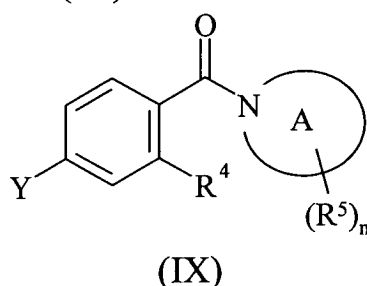


5 ou

Processo d) para compostos da fórmula (I); reagir uma pirimidina da fórmula (VIII)



com um composto da fórmula (IX):



onde Y é um grupo deslocável;

10 e depois disso se necessário:

i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal farmacologicamente aceitável ou éster

15 hidrolisável *in vivo*.

L é um grupo deslocável, os valores adequados para L são por exemplo, um grupo halogênio ou sulfonilóxi, por exemplo um grupo cloro, bromo, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

Y é um grupo deslocável, os valores adequados para Y são por

exemplo, um grupo halogênio ou sulfonilóxi, por exemplo um grupo bromo, iodo ou trifluorometanossulfonilóxi. Preferivelmente Y é iodo.

As condições de reação específicas para as reações acima são como segue.

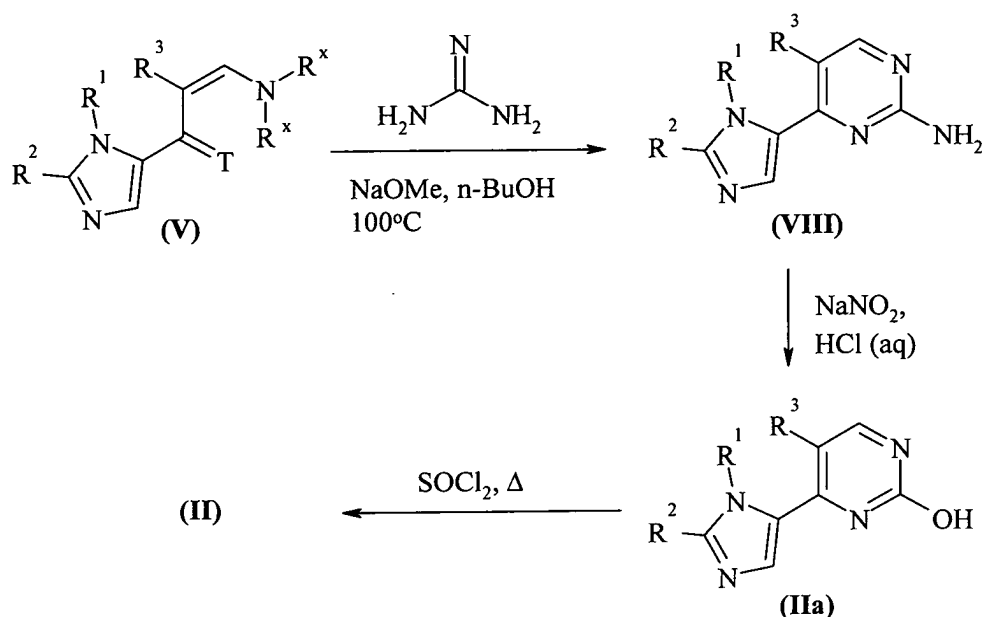
5 Processo a) As pirimidinas da fórmula (II) e as anilinas da fórmula (III) podem ser reagidas entre si:

10 i) na presença de um solvente adequado por exemplo uma cetona tal como acetona ou um álcool tal como etanol ou butanol ou um hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou N-metil pirrolidina, opcionalmente na presença de um ácido adequado por exemplo um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou um ácido orgânico tal como ácido acético ou ácido fórmico (ou um ácido de Lewis adequado) e em uma temperatura na faixa de 0° C até o refluxo, preferivelmente n refluxo; ou

15 ii) sob as condições de Buchwald padrão (por exemplo ver J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 e 6066) por exemplo na presença de acetato de paládio, em um solvente adequado por exemplo um solvente aromático tal como tolueno, benzeno ou xileno, com uma base adequada por exemplo uma base inorgânica
20 tal como carbonato de céσιο ou uma base orgânica tal como t-butóxido de potássio, na presença de um ligando adequado tal como 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftila e em uma temperatura na faixa de 25 a 80° C.

As pirimidinas da fórmula (II) onde L é cloro podem ser preparadas de acordo com Esquema 1:

25 **Esquema 1**

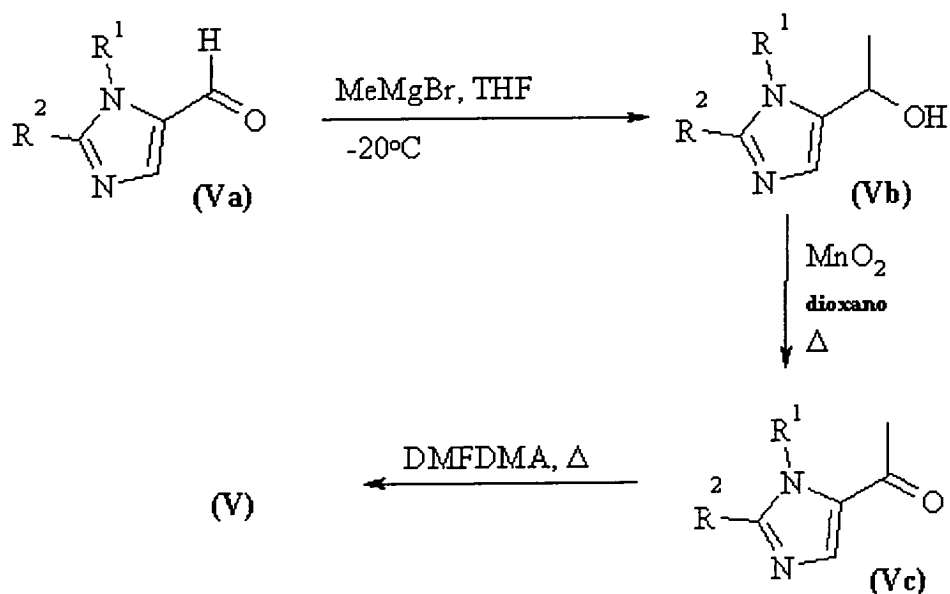


As anilinas da fórmula (III) são compostos comercialmente disponíveis, ou são conhecidas na literatura, ou são preparadas por processos padrão conhecidos na técnica.

5 Processo b) Os Compostos da fórmula (IV) e compostos da fórmula (V) são reagidos entre si em um solvente adequado tal como N-metil-pirrolidinona ou butanol em uma temperatura na faixa de 100 a 200° C, preferivelmente na faixa de 150 a 170° C. A reação é preferivelmente conduzida na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, hidreto de sódio, metóxido de sódio ou carbonato de potássio.

10 Os compostos da fórmula (V) em que R³ é hidrogênio podem ser preparados de acordo com Esquema 2:

Esquema 2



A halogenação subsequente será requerida para os compostos da fórmula (V) em que R³ é halo.

Os compostos da fórmula (IV) e (Va) são compostos comercialmente disponíveis, ou são conhecidos na literatura, ou são preparados por processos padrão conhecidos na técnica.

5 Processo c) Os ácidos e as amins podem ser ligados entre si na presença de um reagente de ligação adequado. Os reagentes de ligação de peptídeo padrão conhecidos na técnica podem ser utilizados como reagente de ligação adequados, ou por exemplo carbonildiimidazol e dicio-

10 hexil-carbodiimida, opcionalmente na presença de um catalisador tal como dimetilaminopiridina ou 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente na presença de uma base por exemplo trietilamina, piridina, ou 2,6-di-alkil-piridinas tais como 2,6-lutidina ou 2,6-di-terc-butilpiridina. Os solventes adequados incluem dimetilacetamida, diclorometano, benzeno, tetraidrofurano e

15 dimetilformamida. A reação de ligação convenientemente pode ser realizada em uma temperatura na faixa de -40 a 40° C.

Os derivados de ácido ativados adequados incluem haletos ácidos, por exemplo cloretos ácidos, e ésteres ativos, por exemplo ésteres pentafluorofenílicos. A reação destes tipos de compostos com amins é bem conhecida na técnica, por exemplo os mesmos podem ser reagidos na

20

presença de uma base, tal como aquelas descritas acima, e em um solvente adequado, tal como aqueles descritos acima. A reação convenientemente pode ser realizada em uma temperatura na faixa de -40 a 40° C.

5 Os compostos da fórmula (VI) podem ser preparados pela adaptação dos processos a), b) ou c).

As aminas da fórmula (VII) são compostos comercialmente disponíveis, ou são conhecidos na literatura, ou são preparados por processos padrão conhecidos na técnica.

10 Processo d) Os compostos da fórmula (VIII) e aminas da fórmula (IX) podem ser reagidas entre si sob as condições de Buchwald padrão como descrito no Processo a.

A síntese dos compostos da fórmula (VIII) é descrita no Esquema 1.

15 Os compostos da fórmula (IX) são compostos comercialmente disponíveis, ou são conhecidos na literatura, ou são preparados por processos padrão conhecidos na técnica.

20 Será avaliado que certos dos vários substituintes no anel nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos pelas reações de substituição aromática padrão ou gerados pelas modificações de grupo funcional convencionais antes ou imediatamente a seguir dos processos mencionados acima, e como tais são incluídos no aspecto do processo da invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, a introdução de um substituinte por meio de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica química. Os exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob as

25

condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila usando um haleto de alquila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob as condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio. Os exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro para um grupo amino por exemplo, pela hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; a oxidação de alquiltio para alquilsulfinila ou alquilsulfonila.

Também será avaliado que em algumas das reações aqui mencionadas pode ser necessário/desejado proteger qualquer grupos sensíveis nos compostos. Os casos onde a proteção é necessária ou desejada e os métodos adequados para a proteção são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Assim, se os reagentes incluem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi os mesmos podem ser desejados para proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanóila tal como acetila, um grupo alcóxicarboníla, por exemplo um grupo metóxicarbonila, etóxicarbonila ou t-butoxicarbonila, um grupo arilmetóxicarbonila, por exemplo benzilóxicarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo benzoíla. As condições de proteção para os grupos de proteção necessariamente variará com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanóila ou grupo alcóxicarbonila ou um grupo aroíla podem ser removidos por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acila tal como um grupo t-butoxicarbonila podem ser removidos, por exemplo, pelo tratamento

com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonila tal como um grupo benziloxicarbonila podem ser removidos, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono, ou pelo tratamento com um ácido de Lewis por exemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo para um grupo de amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido pelo tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanóila tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de proteção para os grupos de proteção necessariamente variará com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanóila ou um grupo aroíla podem ser removidos, por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo arilmetila tal como um grupo benzila podem ser removidos, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou um grupo etila que podem ser removidos, por exemplo, pela hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio, ou por exemplo um grupo t-butila que pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético, ou por exemplo um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente na síntese usando técnicas convencionais bem conhecidos

na técnica química.

Como estabelecido mais acima os compostos definidos na presente invenção possuem atividade antiproliferação de célula tal como atividade anti-câncer acredita-se que surja da atividade inibidora de CDK do composto. Estas propriedades podem ser avaliadas, por exemplo, usando o procedimento apresentado abaixo:-

Ensaio

As seguintes abreviações foram usadas:-

HEPES é N-[2-Hidroxietil]piperazino-N'-[ácido 2-
10 etanossulfônico]

DTT é Ditioneitol

PMSF é Fluoreto de fenilmetilsulfonila

Os compostos foram testados em um ensaio de quinase *in vitro* em formato de 96 reservatórios usando o Ensaio de Proximidades de Cintilação (SPA - obtido da Amersham) para medir a incorporação de [γ -33-P]-Trifosfato de Adenosina em um substrato de teste (proteína GST-Retinoblastoma; GST-Rb). Em cada reservatório foi colocado o composto a ser testado (diluído em DMSO e água para corrigir as concentrações) e em reservatórios de controle roscovitina como um controle de inibidor ou DMSO
20 como um controle positivo.

Aproximadamente 0,2 μ l de enzima de CDK2/Ciclina E parcialmente purificada (quantidade dependente da atividade da enzima) diluída em tampão de incubação de 25 μ l foi adicionado a cada reservatório depois 20 μ l de mistura de GST-Rb/ATP/ATP33 (contendo 0,5 μ g de GST-Rb e 0,2 μ M de ATP e 0,14 μ Ci de [γ -33-P]-Trifosfato de Adenosina em
25 tampão de incubação), e a mistura resultante agitada suavemente, depois incubada na temperatura ambiente por 60 minutos.

A cada reservatório foram depois adicionados 150 μ l de solução de interrupção contendo (0,8 mg/reservatório de pérola de Proteína

A-PVT SPA (Amersham)), 20 pM/reservatório de Anti-Glutationa Transferase, IgG de coelho (obtido da Molecular Probes), 61 mM de EDTA e 50 mM de HEPES pH 7,5 contendo 0,05% de azida de sódio.

5 As placas foram seladas com seladores de placa Topseal-S, deixadas por duas horas depois giradas a 2500 rpm, 1124xg., por 5 minutos. As placas foram lidas em um Topcount por 30 segundos por reservatório.

10 O tampão de incubação usado para diluir a enzima e as misturas de substrato conteve 50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 100 µM de vanadato de sódio, 100 µM de NaF, 10 mM de Glicerofosfato de sódio, BSA (1 mg/ml final).

Substrato de Teste

15 Neste ensaio apenas parte da proteína de retinoblastoma (Science 13 de Março de 1987; 235(4794): 1394-1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F., Young L. J., Shew J. Y., Lee E. Y.) foi usada, fundido a um rótulo GST. A PCR do gene de retinoblastoma que codifica os aminoácidos de 379 a 928 (obtido da plasmídeo de retinoblastoma ATCC pLRbRNL) foi realizada, e a seqüência clonada em vetor de fusão pGEx 2T (Smith D. B. e Johnson, K. S. Gene 67, 31 (1988); que conteve um promotor tac para a expressão indutível, gene lac I^q interno para o uso em qualquer hospedeiro de 20 *E. coli*, e uma região codificadora para a clivagem de trombina - obtido da Pharmacia Biotech) que foi usado para amplificar os aminoácidos de 792 a 928. Esta seqüência foi mais uma vez clonada no pGEx 2T.

25 A seqüência de retinoblastoma de 792 a 928 assim obtida foi expressada na *E. coli* (células BL21 (DE3) pLysS) usando técnicas de expressão indutível padrão e purificada como segue.

A pasta de *E. coli* foi recolocada em suspensão em 10 ml/g de tampão NETN (50 mM de Tris pH 7,5, 120 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0,5% v/v de NP-40, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml de leupeptina, 1 µg/ml de aprotinina e 1 µg/ml de pepstatina) e sonificado por 2 x 45 segundos por 100

ml de homogeneizado. Depois da centrifugação, o sobrenadante foi carregado em uma coluna de 10 ml de glutathiona Sepharose (Pharmacia Biotech, Herts, UK), e lavado com tampão NETN. Depois de lavar com tampão de quinase (50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml de leupeptina, 1 µg/ml de aprotinina e 1 µg/ml de pepstatina) a proteína foi eluída com 50 mM de glutathiona reduzida em tampão de quinase. As frações contendo GST-Rb(792-927) foram reunidas e dialisadas durante a noite contra tampão de quinase. O produto final foi analisado pelo Dodeca Sulfato de Sódio (SDS) PAGE (gel de Poliacrilamida) usando 8 a 16% de géis de Tris-Glicina (Novex, San Diego, USA).

CDK2 e Ciclina E

As matrizes de leitura aberta de CDK2 e Ciclina E foram isoladas por Transcriptase Reversa-PCR usando célula HeLa e mRNA de célula T ativada como um padrão e clonadas no vetor de expressão de inseto pVL1393 (obtido da Invitrogen 1995 número de catálogo: V1392-20). CDK2 e ciclina E foram depois duplamente expressada [usando uma técnica de co-infecção de Baculogold viral padrão] no sistema de célula SF21 de inseto (células de *Spodoptera Frugiperda* derivadas de tecido ovariano do *Fall Army Worm* - comercialmente disponível).

20 Produção de exemplo de Ciclina E/CDK2

O seguinte Exemplo fornece detalhes da produção de Ciclina E/CDK2 em células SF21 (em TC100 + 10% de FBS(TCS) + 0,2% de Pluronic) tendo infecção MOI 3 dupla para cada vírus de Ciclina E & CDK2.

As células SF21 cultivadas em uma cultura em garrafa rolante a $2,33 \times 10^6$ células/ml foram usadas para inocular 10 x 500 ml de garrafas rolantes a $0,2 \times 10^6$ células/ml. As garrafas rolantes foram incubadas em um equipamento rolante a 28°C.

Depois de 3 dias (72 horas.) as células foram contadas, e a média de 2 garrafas descoberta ser $1,86 \times 10^6$ células/ml. (99% viáveis). As

culturas foram depois infectadas com os vírus duplos a um MOI 3 para cada vírus.

Os vírus foram misturados juntos antes da adição às culturas, e as culturas retornaram para o equipamento rolante a 28°C.

5 Depois de 2 dias (48 horas) após a infecção os 5 Litros de cultura foram colhidos. A contagem de célula total na colheita foi de $1,58 \times 10^6$ células/ml. (99% viáveis). As células foram giradas a 2500 rpm, 30 mins., 4°C em Heraeus Omnifuge 2,0 RS em lotes de 250 ml. O sobrenadante foi descartado.

10 **Co-purificação parcial de CDK2 e Ciclina E**

As células Sf21 foram recolocadas em suspensão em tampão de lise (50 mM de Tris pH 8,2, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 10 mM de glicerofosfato, 0,1 mM de ortovanadato de sódio, 0,1 mM de NaF, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml de leupeptina e 1 µg/ml de aprotinina) e homogeneizada por 2
15 minutos em um homogeneizador Dounce de 10 ml. Depois da centrifugação, o sobrenadante foi carregado em uma coluna trocadora de ânion Poros HQ/M 1,4/100 (PE Biosystems, Hertford, UK). CDK2 e Ciclina E foram co-eluídas no começo de um gradiente de NaCl de 0 a 1 M (conduzidos em tampão de lise menos os inibidores da protease) em 20 volumes da coluna. A co-eluição
20 foi checada pelo western blot usando anticorpos tanto anti-CDK2 quanto anti-Ciclina E (Santa Cruz Biotechnology, Califórnia, US).

Por analogia, os ensaios planejados para avaliar a inibição de CDK1 e CDK4 podem ser construídos. CDK2 (Acesso EMBL Nº X62071) pode ser usada junta com Ciclina A ou Ciclina E (ver Acesso EMBL Nº
25 M73812), e outros detalhes para tais ensaios estão contidos na Publicação Internacional PCT Nº WO99/21845, as seções de Biochemical & Biological Evaluation relevantes da qual são aqui incorporadas por referência.

Embora as propriedades farmacológicas dos compostos da fórmula (I) variem com a mudança estrutural, no geral a atividade possuída

pelos compostos da fórmula (I) pode ser demonstrada nas concentrações de IC_{50} ou doses na faixa de 250 μ M a 1 nM.

Quando testada no ensaio *in vitro* acima a atividade inibidora de CDK2 do Exemplo 14 foi medida como $IC_{50} = 3$ nM.

5 Atividade *in vivo*

A atividade *in vivo* dos compostos da presente invenção pode ser avaliada pelas técnicas padrão, por exemplo pela medição da inibição do crescimento de célula e avaliação da citotoxicidade.

10 A inibição do crescimento de célula pode ser medido pelo tingimento de células com Sulforrodamina B (SRB), um pigmento fluorescente que tinge as proteínas e portanto dão uma estimativa da quantidade de proteína (isto é, células) em um reservatório (ver Boyd, M. R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10: 1-12). Assim, os seguintes detalhes são fornecidos de medir a
15 inibição do crescimento celular:

As células podem ser plaqueadas em meio apropriado em um volume de 100 μ l em placas de 96 reservatórios; o meio pode ser o meio de Eagle Modificado de Dulbecco para MCF-7, SK-UT-1B e SK-UT-1. As células podem ser deixadas ligar durante a noite, depois os compostos
20 inibidores adicionados em várias concentrações em uma concentração máxima de 1% de DMSO (v/v). Uma placa de controle pode ser ensaiada para dar um valor para as células antes da dosagem. As células podem ser incubadas a 37°C, (5% de CO_2) por três dias.

No final de três dias TCA pode ser adicionado às placas a uma
25 concentração final de 16% (v/v). As placas podem ser incubadas a 4°C por 1 hora, o sobrenadante removido e as placas lavadas em água de torneira. Depois de secar, 100 μ l de pigmento SRB (0,4% de SRB em 1% de ácido acético) podem ser adicionados por 30 minutos a 37°C. O SRB em excesso pode ser removido e as placas lavadas em 1% de ácido acético. O SRB ligado

à proteína pode ser solubilizado em 10 mM de Tris pH 7,5 e agitados por 30 minutos na temperatura ambiente. As ODs podem ser lidas a 540 nm, e a concentração de inibidor que causa 50% de inibição do crescimento determinada a partir de uma plotagem de semi-log da concentração de inibidor versus absorvância. A concentração de composto que reduziu a densidade ótica até abaixo daquela obtida quando as células foram plaqueadas no início do experimento deve dar o valor para a toxicidade.

Os valores típicos de IC_{50} para os compostos da invenção quando testados no ensaio de SRB devem estar na faixa de 1 mM a 1 nM.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um derivado de pirimidina da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima em associação com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

A composição pode estar em uma forma adequada para administração oral, por exemplo como um tablete ou cápsula, para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução, suspensão ou emulsão estéreis, para administração tópica como um unguento ou creme ou para administração retal como um supositório.

No geral as composições acima podem ser preparadas de uma maneira convencional usando excipientes convencionais.

O composto da fórmula (I) será normalmente administrado a um animal de sangue quente em uma dose unitária dentro da faixa de 5 a 5000 mg por metro quadrado de área corporal do animal, isto é, aproximadamente de 0,1 a 100 mg/kg, e isto normalmente fornece uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dose unitária tal como um tablete ou cápsula usualmente conterà, por exemplo de 1 a 250 mg do ingrediente ativo. Preferivelmente uma dose diária na faixa de 1 a 50 mg/kg é utilizada.

Entretanto a dose diária necessariamente será variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração, e da gravidade da doença a ser tratada. Conseqüentemente a dosagem ótima pode ser determinada pelo técnico que está tratando qualquer paciente particular.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

10 Foi verificado que os compostos definidos na presente invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, são inibidores do ciclo celular eficazes (agentes anti-proliferação celular), propriedade esta que acredita-se surja das suas propriedades inibidoras de CDK. Conseqüentemente, espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de doenças ou condições médicas
15 mediadas sozinhas ou em parte ou pelas enzimas de CDK, isto é, os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibidor de CDK em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento. Assim os compostos da presente invenção fornecem um método para tratar da proliferação das células malignas caracterizado pela inibição das enzimas de
20 CDK, isto é, os compostos podem ser usados para produzir um efeito anti-proliferativo e potencialmente apoptótico ou em parte pela inibição de CDKs. Particularmente, um efeito inibidor é produzido pela prevenção da entrada na ou progressão através da fase S pela inibição de CDK2, CDK4 e/ou CDK6, especialmente CDK2 e entrada na ou progressão através da fase M pela
25 inibição de CDK1. Os efeitos apoptóticos também podem ser considerados através da infra-regulação da atividade de RNA polimerase II pela inibição de CDK1, CDK7, CDK8 e em particular, CDK9. Espera-se que um tal composto da invenção possua uma ampla faixa de propriedades anti-câncer visto que as CDKs têm sido implicadas em muitos cânceres humanos comuns

tais como leucemia e câncer da mama, pulmão, cólon, retal, estômago, próstata, bexiga, pâncreas e ovariano. Assim é esperado que um composto da invenção possuirá atividade anti-câncer contra estes canceres. Além disso, é esperado que um composto da presente invenção possuirá atividade contra

5 uma faixa de leucemias, malignidades linfóides e tumores sólidos tais como carcinomas e sarcomas em tecidos tais como o fígado, rim, próstata e pâncreas. Em particular, espera-se que tais compostos da invenção diminuam vantajosamente o crescimento de tumores sólidos primários e recorrentes, por exemplo, do cólon, mama, próstata, pulmões e pele. Mais particularmente

10 espera-se que tais compostos da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* destes, inibam o crescimento daqueles tumores sólidos primários e recorrentes que estão associados com CDKs, especialmente aqueles tumores que são significativamente dependentes das CDKs quanto ao seu crescimento e disseminação, incluindo por exemplo,

15 certos tumores do cólon, mama, próstata, pulmão, vulva e pele.

É ainda esperado que um composto da presente invenção possuirá atividade contra outras doenças de proliferação celular em uma ampla faixa de outros estados de doença incluindo leucemias, distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de

20 Kaposi, hemangioma, nefropatia aguda e crônica, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças auto-imunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso retinal.

Assim de acordo com este aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster

25 hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima para o uso como um medicamento.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima na fabricação de um

medicamento para o uso na produção de um efeito inibidor do ciclo celular.

Em um aspecto da invenção, onde um efeito inibidor do ciclo celular é aludido este se refere à inibição de CDK1. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK2. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK4. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK5. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK6. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK7. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK8. Em um outro aspecto da invenção, este se refere à inibição de CDK9.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-proliferação celular.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um CDK2 efeito inibidor.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima na fabricação de um medicamento para o uso in the tratamento of câncer.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de leucemia ou malignidades linfóides ou câncer da mama, pulmão, cólon, reto, estômago, fígado, rim, próstata, bexiga, pâncreas, vulva, pele ou ovário.

De acordo com uma outra característica da invenção, é

fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes da fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer, distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso retinal.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um método de produzir um efeito inibidor do ciclo celular, em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um método de produzir um efeito anti-proliferação celular, em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um método de produzir um efeito inibidor de CDK2, em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um método de tratar câncer, em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável ou

éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um método de tratar a leucemia ou malignidades linfóides ou câncer da mama, pulmão, cólon, reto, estômago, fígado, rim, próstata, bexiga, pâncreas, vulva, pele ou ovário, em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um método de tratar câncer, distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso retinal, em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis para o uso como um medicamento.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como

aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito inibidor do ciclo celular.

5 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito anti-proliferação celular.

10 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis para o uso na produção de um CDK2 efeito inibidor.

15 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis para o uso no tratamento de câncer.

20 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis para o uso no tratamento de leucemia ou malignidades linfóides ou câncer da mama, pulmão, cólon, reto, estômago, fígado, rim, próstata, bexiga, pâncreas, vulva, pele ou ovário.

25 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis para o uso no tratamento de câncer, distúrbios fibroproliferativos e

diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso retinal.

5 Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima, na produção de um efeito inibidor do ciclo celular.

10 Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima, na produção de um efeito anti-proliferação celular.

15 Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima, na produção de um CDK2 efeito inibidor.

 Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima, no tratamento de câncer.

20 Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como definido mais acima no tratamento de leucemia ou malignidades linfóides ou câncer da mama, pulmão, cólon, reto, estômago, fígado, rim, próstata, bexiga, pâncreas, vulva, pele ou ovário.

25 De acordo com uma outra característica da invenção, é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, como aqui definido antes no tratamento de câncer, distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e

crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso retinal.

5 Impedir que as células entrem na síntese de DNA pela inibição das atividades iniciadoras da fase S essenciais tais como a iniciação de CDK2 também podem ser úteis na proteção das células normais do corpo da toxicidade de agentes farmacêuticos específicos de ciclo. A inibição de CDK2 ou 4 impedirá a progressão no ciclo celular em células normais que podem limitar a toxicidade de agentes farmacêuticos específicos de ciclo que atuam
10 na fase S, G2 ou mitose. Tal proteção pode resultar na prevenção da perda de cabelo normalmente associada com estes agentes.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) como definido acima ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste para o uso como um agente de
15 proteção de célula.

Portanto em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I) como definido acima ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste para o uso na prevenção da perda de cabelo que surge do tratamento de condições malignas com agentes
20 farmacêuticos.

Os exemplos de agentes farmacêuticos para tratar condições malignas que são conhecidas causar a perda de cabelo incluem agentes de alquilação tais como ifosfamida e ciclofosfamida; antimetabólitos tais como metotrexato, 5-fluorouracila, gencitabina e citarabina; alcalóides vinca e
25 análogos tais como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina; taxanos tais como paclitaxel e docetaxel; inibidores da topoisomerase I tais como irinotecano e topotecano; antibióticos citotóxicos tais como doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, actinomicina-D e mitomicina; e outros tais como etoposida e tretinoína.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste, pode ser administrado em associação com um ou mais dos agentes farmacêuticos acima. Neste caso o composto da fórmula (I) pode ser
5 administrado pelos meios sistêmicos ou não sistêmicos. Particularmente o composto da fórmula (I) pode ser administrado pelos meios não sistêmico, por exemplo a administração tópica.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método de prevenir a perda de cabelo durante o tratamento para
10 uma ou mais condições malignas com agentes farmacêuticos, em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste.

Em uma característica adicional da invenção, é fornecido um
15 método de prevenir a perda de cabelo durante o tratamento para uma ou mais condições malignas com agentes farmacêuticos, em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* deste na
20 administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz do dito agente farmacêutico.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica para o uso na prevenção da perda de cabelo que surge do tratamento de condições malignas com agentes farmacêuticos que
25 compreende um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacêuticamente aceitável do mesmo, e o dito agente farmacêutico, em associação com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal ou

éster hidrolisável *in vivo* farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um agente farmacêutico para tratar condições malignas que são conhecidas por causar a perda de cabelo.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit que compreende:

a) um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacêuticamente aceitável do mesmo, em uma primeira forma de dosagem unitária;

10 b) um agente farmacêutico para tratar condições malignas que são conhecidas por causar a perda de cabelo; em uma segunda forma unitária de dosagem; e

c) meios recipientes para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

15 De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para a prevenção da perda de cabelo durante o tratamento de condições malignas com agentes farmacêuticos.

20 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um tratamento de combinação para a prevenção da perda de cabelo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacêuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou
25 separada de uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico para o tratamento de condições malignas a um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

Como estabelecido acima o tamanho da dose requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de uma doença de proliferação celular

particular necessariamente será variada dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da gravidade da doença a ser tratada. A dose unitária está dentro da faixa, por exemplo, de 1 a 100 mg/kg, preferivelmente de 1 a 50 mg/kg é considerada.

5 A atividade inibidora de CDK definida mais acima pode ser aplicada como uma terapia única ou pode envolver, além disso, um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos. Tal tratamento conjunto pode ser obtido por via da administração simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. No campo da oncologia
10 médica é prática normal usar uma combinação de formas diferentes de tratamento para tratar cada paciente com câncer. Na oncologia médica o(s) outro(s) componente(s) de tal tratamento conjunto além disso, para o tratamento inibidor do ciclo celular definido mais acima pode ser: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode abranger três
15 categorias principais de agente terapêutico:

(i) outros agentes inibidores do ciclo celular que funcionam pelo mesmo ou mecanismos diferentes daqueles definidos mais acima;

(ii) agentes citostáticos tais como antiestrogênios (por exemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestogênios
20 (por exemplo acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestogênios, antiandrogênios (por exemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo acetato de goserelina, luprolida), inibidores de testosterona 5 α -diidrorredutase (por
25 exemplo finasterida), agentes anti-invasão (por exemplo inibidores da metaloproteinase como marimastat e inibidores da função do receptor ativador da urocinase plasminogênica) e inibidores da função de fator de crescimento, (tais fatores de crescimento incluem por exemplo fator de crescimento derivado de plaqueta e fator de crescimento de hepatócito tais

inibidores incluem anticorpos de fator de crescimento, anticorpos receptores de fator de crescimento, inibidores da tirosina quinase e inibidores da serina/treonina quinase); e

(iii) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e combinações destes, como usado na oncologia médica, tais como antimetabólitos (por exemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluoro-uracila, purina e análogos de adenosina, citosina arabinosida); anticorpos antitumor (por exemplo antraciclinas como doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo cisplatina, carboplatina); agentes alquilantes (por exemplo mostarda nitrogenada, melfalan, clorambucila, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosouréias, tiotepa); agentes antimicóticos (por exemplo alcalóides vinca como vincristina e taxóides como taxol, taxotere); inibidores da topoisomerase (por exemplo epipodofilotoxinas como etoposida e teniposida, ansacrina, topotecan). De acordo com este aspecto da invenção é fornecido um produto farmacêutico que compreende um composto da fórmula (I) como definido mais acima e uma substância antitumor adicional como definido mais acima para o tratamento conjunto de câncer.

Além do seu uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis também são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores da atividade do ciclo celular em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa quanto a novos agentes terapêuticos.

Na outra composição farmacêutica, processo, método, uso e características de fabricação de medicamento acima, as formas de realização alternativas e preferidas dos compostos da invenção aqui descritas também se

aplicam.

Exemplos

A invenção será agora ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes em que, a menos que de outro modo estabelecido:

5 (i) as temperaturas são dadas em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$); as operações foram realizadas na temperatura da sala ou ambiente, isto é, em uma temperatura na faixa de 18 a 25°C ;

10 (ii) as soluções orgânicas foram secadas em sulfato de magnésio anidro; a evaporação de solvente foi realizada usando um evaporador rotativo sob pressão reduzida (600 a 4000 Pascals; 4,5 a 30 mmHg) com uma temperatura de banho de até 60°C ;

(iii) cromatografia significa cromatografia por vaporização instantânea em gel de sílica; a cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de gel de sílica;

15 (iv) no geral, o curso das reações foi seguido pela TLC e os tempos de reação são dados apenas para ilustração;

(v) os produtos finais tiveram espectros de ressonância magnética de próton (RMN) e/ou dados espectrais de massa satisfatórios;

20 (vi) Os rendimentos são dados apenas para ilustração e não são necessariamente aqueles que podem ser obtidos pelo desenvolvimento de processo diligente; as preparações foram repetidas se mais material foi requerido;

25 (vii) quando dados, os dados de RMN estão na forma de valores delta para a maioria dos prótons de diagnóstico, dados em partes por milhão (ppm) relativos ao tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno, determinada a 300 MHz usando sulfóxido de dimetila perdeuterado (DMSO-d_6) como solvente a menos que de outro modo indicado;

(viii) os símbolos químicos têm o seu significado usual; unidades e símbolos SI são usados;

(ix) as razões de solvente são dadas em termos de volume:volume (v/v); e

(x) os espectros de massa foram conduzidos com uma energia de elétron de 70 elétron volts no modo da ionização química (CI) usando uma sonda de exposição direta; onde indicado a ionização foi efetuada pelo impacto de elétron (EI), bombardeamento de átomo rápido (FAB) ou eletropulverização (ESP); os valores para m/z são dados; no geral, apenas íons que indicam a massa aparente são relatados; e a menos que de outro modo estabelecido, o íon massa quotado é (MH)⁺;

(xi) A menos que de outro modo estabelecido os compostos contendo um átomo de carbono e/ou enxofre assimetricamente substituído não foi resolvido;

(xii) onde uma síntese é descrita como sendo análoga àquela descrita em um exemplo anterior as quantidades usadas são os equivalentes da razão milimolar para aquelas usadas no exemplo anterior; e

(xvi) as seguintes abreviações foram usadas:

THF	tetraidrofurano;
DMF	N,N-dimetilformamida;
EtOAc	acetato de etila;
MeOH	metanol;
éter	éter dietílico;
EtOH	etanol;
DCM	diclorometano;
DMSO	sulfóxido de dimetila;
Pd ₂ (dba) ₃	bis(dibenzilidenoacetona) paládio;
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila;
TEA	triethylamina;
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético;
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-

	N,N,N',N'-tetrametilurônio;
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina;
DMFDMA	N,N-dimetilformamida dimetil acetal;
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho;
5 MPLC	cromatografia líquida de pressão média;
RPHPLC	cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa; e
Xantfos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-xanteno;

xvii) onde uma coluna SCX-2 é aludida, esta significa um
 10 cartucho de extração de “troca iônica” para a adsorção de compostos básicos, isto é, um tubo de polipropileno contendo um sorvente de troca catiônica forte com base no ácido benzenossulfônico, usado de acordo com as instruções do fabricante obtido da International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ.

15 Exemplo 1

5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina

5-Fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-
 ilamina (Método 2, 0,20 g, 0,85 mmol), acetato de paládio (8 mg, 0,034
 20 mmol), Xantfos (30 mg, 0,051 mmol), carbonato de cézio (0,42 g, 1,3 mmol) e (4-iodo-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Método 16a na WO 05/044814; 290 mg, 0,90 mmol) foram adicionados ao dioxano (7 ml) sob uma atmosfera inerte e aquecidos ao refluxo por 6 horas. a purificação em sílica usando de 0 a 10% de MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como um
 25 sólido amarelo. purificação adicional foi obtida usando RPHPLC para dar uma espuma incolor (292 mg, 81%). RMN (400,132 MHz): 9,78 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,38 - 7,36 (m, 3H), 5,43 (septeto, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 4H), 3,54 - 3,46 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); m/z 425.

Exemplos de 2 a 115

Os seguintes compostos foram preparados pelo procedimento do Exemplo 1 usando os materiais de partida apropriados.

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
2	5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metil-4-[(4-metil piperazin-1-il) carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,41 (septeto, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 - 2,32 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 8H), 1,43 (d, 6H)	452	Método 4 e Método 2
3	5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,59 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,40 (septeto, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 4H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,43 (d, 6H)	439	Método 9 e Método 2
4	5-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,96 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,41 (septeto, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	456	Método 5 e Método 2
5	N-[3-Cloro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,87 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,36 (septeto, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 4H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,19 - 3,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	459	Método 8 e Método 2
6	N-(4-{[3-(Dimetil amino)pirrolidin-1-il]carbonil}-fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,77 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,50 - 5,35 (m, 1H), 3,74 - 3,41 (br m, 3H), 2,77 - 2,57 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28 - 1,91 (m, 8H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,44 (d, 6H)	453	Método 10 e Método 2
7	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil piperazin-1-il) carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,68 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,69 (quinteto, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,36 - 2,28 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	420	Exemplo 59 da WO 03 / 004472 e Método 14
8	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,48 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,66 (septeto, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 8H), 1,44 (d, 6H)	434	Método 4 e Método 14

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
9	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,65 (septeto, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 4H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,45 (d, 6H)	421	Método 9 e Método 14
10	N-{3-Fluoro-4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,86 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,66 (septeto, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)	438	Método 5 e Método 14
11	N-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,88 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,66 (septeto, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 4H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,48 (d, 6H)	425	Método 6 e Método 14
12	N-{3-Cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,76 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,39 - 2,33 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)	454	Método 7 e Método 14
13	N-[3-Cloro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,77 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,58 - 3,54 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)	441	Método 8 e Método 14
14	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,70 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,69 (quinteto, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 4H), 3,55 - 3,48 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	407	Método 16a na WO 05 / 044814 e Método 14
15	N-(4-{[3-(Dimetil-amino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,13 MHz) 9,74 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (app t, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 7,73 - 3,39 (m, 7H sobreposto com água), 2,75 - 2,58 (m, 1H), 2,23 - 1,95 (m, 7H), 1,80 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (d, 6H)	434	Método 10 e Método 14

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
16	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metóxi-4-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,52 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 5,65 (septeto, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,38 - 2,24 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	450	Método 14 e Método 19
17	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃): 8,38 (d, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,56 (septeto, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 - 3,71 (m, 4H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,53 (d, 6H)	437	Método 14 e Método 22
18	5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,31 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 5,49 (septeto, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,53 (d, 6H)	455	Método 2 e Método 20
19	4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,43 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 5,50 (septeto, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,79 - 3,59 (m, 8H), 3,41 (s, 3H), 1,57 (d, 6H)	437	Método 16a na WO 05 / 044814 e Método 3
20	4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,46 (septeto, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,56 (d, 6H)	451	Método 9 e Método 3
21	N-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-4-[1-isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,44 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,44 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,49 (septeto, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 4H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 5H), 1,59 (d, 6H)	455	Método 6 e Método 3
22	4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,42 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 5,51 (septeto, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,94 - 3,48 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, 6H)	450	Exemplo 59 da WO 03 / 004472 e Método 3
23	4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]-N-{3-metil-4-[(4-metil piperazin-1-il) carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,41 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,47 (septeto, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 8H), 1,56 (d, 6H)	464	Método 4 e Método 3

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
24	N-{3-Fluoro-4-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[1-isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,44 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,51 (septeto, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 5H), 2,52 - 2,44 (m, 2H), 2,41 - 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (d, 6H)	468	Método 5 e Método 3
25	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,39 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,42 (quinteto, 1H), 3,81 - 3,54 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 2,50 - 2,43 (m, 4H), 1,85 - 1,66 (m, 2H)	419	Método 16a na WO 05 / 044814 e Método 51 na WO 03 / 076435
26	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,37 (quinteto, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 2H)	433	Método 9 e Método 51 na WO 03 / 076435
27	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,39 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,43 (quinteto, 1H), 3,89 - 3,47 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 2,50 - 2,43 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 2H)	432	Exemplo 59 da WO 03 / 004472 e Método 51 na WO 03 / 076435
28	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,38 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,38 (quinteto, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,52 - 2,42 (m, 6H), 2,33 - 2,26 (m, 8H), 1,84 - 1,66 (m, 2H)	446	Método 4 e Método 51 na WO 03 / 076435
29	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-fluoro-4-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,40 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,41 (quinteto, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,53 - 2,42 (m, 6H), 2,41 - 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 2H)	450	Método 5 e Método 51 na WO 03 / 076435
30	4-(1-Etil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,36 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,51 (q, 2H), 3,79 - 3,58 (m, 8H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (t, 3H)	393	Método 16a na WO 05 / 044814 e Método 30 na WO 02 / 020512
31	4-(1-Etil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]fenil}pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,35 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,92 - 3,41 (m, 4H), 2,54 - 2,38 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (t, 3H)	406	Exemplo 59 da WO 03 / 004472 e Método 30 na WO 02 / 020512

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
32	4-(1-Etil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,34 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 5H), 2,35 - 2,27 (m, 8H), 1,27 (t, 3H)	420	Método 4 e Método 30 na WO 02 / 020512
33	4-(1-Etil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,52 - 2,46 (m, 5H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)	424	Método 5 e Método 30 na WO 02 / 020512
34	4-(1-Etil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metóxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,36 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,93 - 3,73 (m, 5H), 3,40 - 3,27 (m, 2H), 2,57 - 2,37 (m, 5H), 2,32 - 2,18 (m, 5H), 1,29 (t, 3H)	436	Método 19 e Método 30 na WO 02 / 020512
35	4-[1-(Ciclopropil metil)-2-metil-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil] pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃): 8,18 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 0,99 - 0,89 (m, 1H), 0,28 - 0,23 (m, 2H), -0,01 (q, 2H)	419	Método 54 na WO 03 / 076435 e Método 16a na WO 05 / 044814
36	4-[1-(Ciclopropil metil)-2-metil-1H-imidazol-5-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,19 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,78 - 3,27 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,28 - 2,21 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 0,99 - 0,89 (m, 1H), 0,28 - 0,23 (m, 2H), -0,01 (q, 2H)	432	Método 54 na WO 03 / 076435 e Exemplo 59 da WO 03 / 004472
37	4-[1-(1-Ciclopropil-etil)-2-metil-1H-imidazol-5-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil} pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃): 8,36 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 3,98 - 3,42 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,51 - 2,36 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,62 (d, 3H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,69 - 0,59 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 1H), 0,22 - 0,10 (m, 2H)	446	Exemplo 59 da WO 03/004472 e Método 32 na WO 02/020512
38	{4-[4-(3-ciclopropil-metil-2-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,20 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,74 - 3,29 (m, 4H), 2,60 (q, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,24 (t, 3H), 0,99 - 0,88 (m, 1H), 0,28 - 0,23 (m, 2H), 0,02 - -0,03 (m, 2H)	446	Método 56 na WO 03/076435 e Exemplo 59 da WO 03/004472

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
39	{4-[4-(3-Etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,35 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,54 (q, 2H), 3,90 - 3,46 (m, 4H), 3,09 (septeto, 1H), 2,52 - 2,37 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, 6H), 1,30 (t, 3H)	434	Método 27 e Exemplo 59 da WO 03/004472
40	{4-[4-(2-Ciclopropil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,34 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,67 (q, 2H), 3,89 - 3,51 (m, 4H), 2,54 - 2,38 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,13 - 1,09 (m, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H)	432	Método 32 e Exemplo 59 da WO 03/004472
41	{4-[4-(3-Etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,49 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,70 (q, 2H), 3,89 - 3,49 (m, 4H), 2,55 - 2,38 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,35 (t, 3H)	460	Método 37 e Exemplo 59 da WO 03/004472
42	{4-[4-(2-Difluoro-metil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,46 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,74 (q, 2H), 3,89 - 3,49 (m, 4H), 2,50 - 2,38 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (t, 3H)	442	Método 42 e Exemplo 59 da WO 03/004472
43	{4-[4-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(300,072 MHz, CDCl ₃) 8,35 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,72 (septeto, 1H), 3,83 - 3,47 (m, 4H), 2,49 - 2,38 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,63 (d, 6H), 1,21 - 1,16 (m, 2H), 1,08 - 1,01 (m, 2H)	446	Método 46 e Exemplo 59 da WO 03/004472
44	((S)-3-Dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[4-(3-etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,35 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,54 (q, 2H), 3,98 - 3,77 (m, 1H), 3,74 - 3,35 (m, 3H), 3,08 (septeto, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 1H), 2,35 - 2,02 (m, 7H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,29 (t, 3H)	448	Método 27 e Método 47
45	((R)-3-Dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[4-(3-etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,35 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,54 (q, 2H), 3,98 - 3,77 (m, 1H), 3,72 - 3,34 (m, 3H), 3,08 (septeto, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 1H), 2,33 - 2,03 (m, 7H), 1,84 (quinteto, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,29 (t, 3H)	448	Método 27 e Método 48

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
46	{4-[4-(2-Ciclopropil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-((S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,34 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,67 (q, 2H), 3,98 - 3,34 (m, 4H), 2,83 - 2,61 (m, 1H), 2,33 - 2,03 (m, 7H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 1,07 - 1,00 (m, 2H)	446	Método 32 e Método 47
47	{4-[4-(2-Ciclopropil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,34 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,66 (q, 2H), 3,98 - 3,32 (m, 4H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,06 (m, 7H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 1,06 - 1,00 (m, 2H)	446	Método 32 e Método 48
48	((S)-3-Dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[4-(3-etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,48 (d, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,69 (q, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 1H), 3,71 - 3,35 (m, 3H), 2,83 - 2,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 - 2,04 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,34 (t, 3H)	474	Método 37 e Método 47
49	((R)-3-Dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[4-(3-etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,48 (d, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,69 (q, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 1H), 3,71 - 3,35 (m, 3H), 2,83 - 2,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 - 2,04 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,34 (t, 3H)	474	Método 37 e Método 48
50	{4-[4-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-((S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,36 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,73 (septeto, 1H), 3,99 - 3,33 (m, 4H), 2,82 - 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 1,99 (m, 2H), 1,84 (quinteto, 1H), 1,63 (d, 6H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 1,06 - 1,00 (m, 2H)	460	Método 46 e Método 47
51	{4-[4-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,36 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,73 (septeto, 1H), 3,96 - 3,35 (m, 4H), 2,83 - 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,64 (d, 6H), 1,20 - 1,16 (m, 2H), 1,07 - 1,02 (m, 2H)	460	Método 46 e Método 48
52	{4-[4-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-((S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,45 (d, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 6H), 7,02 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,73 (q, 2H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 3,72 - 3,34 (m, 3H), 2,84 - 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 - 2,03 (m, 4H), 1,84 (quinteto, 1H), 1,34 (t, 3H)	456	Método 42 e Método 47

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
53	{4-[4-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,46 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 4,74 (q, 2H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 3,72 - 3,34 (m, 3H), 2,82 - 2,61 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,02 (m, 4H), 1,84 (quinteto, 1H), 1,35 (t, 3H)	456	Método 42 e Método 48
54	1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)pirrolidin-3-ol	9,67 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,77 - 5,61 (m, 1H), 4,99 - 4,86 (br d, 1H), 4,35 - 4,18 (br d, 1H), 3,67 - 3,39 (m, 4H), 2,01 - 1,71 (m, 2H), 1,46 (d, 6H)	407	Método 14 e Método 53
55	1-(4-{[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]amino}benzoil)pirrolidin-3-ol	9,77 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 1H), 5,00 - 4,85 (br d, 1H), 4,36 - 4,16 (br d, 1H), 3,71 - 3,41 (m, 4H), 2,03 - 1,69 (m, 2H), 1,45 (d, 6H)	424	Método 2 e Método 53
56	N-(4-{[(3S)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,31 (d, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 3,98 - 3,77 (m, 1H), 3,72 - 3,51 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 2,82 - 2,59 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,05 (m, 4H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,53 (d, 6H)	452	Método 2 e Método 47
57	N-(4-{[(3R)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,31 (d, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 5,65 - 5,54 (m, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 1H), 3,72 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,23 - 2,04 (m, 4H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,53 (d, 6H)	452	Método 2 e Método 48
58	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-5-fluoropirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,31 (quinteto, 1H), 3,98 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,33 (m, 3H), 2,83 - 2,56 (m, 4H), 2,51 - 2,38 (m, 4H), 2,34 - 2,03 (m, 7H), 1,90 - 1,67 (m, 3H)	464	Método 55 e Método 47
59	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[(3R)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-5-fluoropirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,29 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,31 (quinteto, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 1H), 3,73 - 3,33 (m, 3H), 2,82 - 2,59 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,34 - 2,12 (m, 7H), 1,89 - 1,65 (m, 3H)	464	Método 55 e Método 48

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
60	5-Cloro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	9,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,83 (septeto, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,34 - 2,28 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (d, 6H)	455	Método 5 na WO 05/075461 e Exemplo 59 na WO 03/004472
61	5-Cloro-N-(4-{[(3R)-3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}-fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,44 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 3H), 7,52 - 7,51 (m, 3H), 4,96 (septeto, 1H), 3,97 - 3,76 (m, 1H), 3,70 - 3,38 (m, 3H), 2,88 - 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,31 - 2,00 (m, 7H), 1,85 (quinteto, 1H), 1,47 (d, 6H)	469	Método 5 na WO 05/075461 e Método 48
62	5-Cloro-N-(4-{[(3S)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,45 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 4H), 4,97 (septeto, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,34 (m, 3H), 2,87 - 2,64 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,37 - 2,03 (m, 7H), 1,86 (quinteto, 1H), 1,48 (d, 7H)	469	Método 5 na WO 05/075461 e Método 47
63	5-Cloro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,45 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,96 (septeto, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 6H), 2,47 - 2,33 (m, 3H), 2,06 - 1,84 (m, 2H), 1,48 (d, 6H)	469	Método 5 na WO 05/075461 e Método 56
64	4-(2-Ciclopropil-1-isopropil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,36 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,72 (septeto, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 2,85 - 2,54 (m, 4H), 2,47 - 2,33 (m, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 3H), 1,63 (d, 6H), 1,20 - 1,16 (m, 2H), 1,07 - 1,02 (m, 2H)	460	Método 46 e Método 56
65	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}-fenil)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,38 (d, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,43 (quinteto, 1H), 3,96 - 3,35 (m, 4H), 2,76 - 2,59 (m, 4H), 2,50 - 2,43 (m, 4H), 2,33 - 2,05 (m, 8H), 1,89 - 1,68 (m, 2H)	447	Método 51 na WO 03/076435 e Método 47
66	4-(1-Ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[(3R)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,38 (d, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,43 (quinteto, 1H), 3,94 - 3,38 (m, 4H), 2,76 - 2,59 (m, 4H), 2,50 - 2,43 (m, 4H), 2,34 - 2,06 (m, 8H), 1,89 - 1,66 (m, 2H)	447	Método 51 na WO 03/076435 e Método 48

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
67	N-(4-{{[(3R)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil]-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	9,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (br d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 3,79 - 3,43 (br t, 3H), 3,38 - 3,79 (m, 1H, sob água), 2,81 - 2,59 (m, s), 2,28 - 1,95 (m, 7H), 1,81 - 1,64 (br m, 1H), 1,47 (m, 6H)	434	Método 14 e Método 48
68	N-{4-[(4-Isopropil-1,4-diazepan-1-il)-carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,17 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 4H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,66 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,47 (d, 6H), 0,98 (d, 6H)	462	Método 14 e Método 58
69	N-(4-{{[(3S)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil]-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (br d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 3,78 - 3,41 (br t, 3H), 3,40-3,17 (m, 1H, sob água), 2,79 - 2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H, sob DMSO), 2,27-1,96 (m, 7H), 1,81 - 1,63 (br m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 6H)	434	Método 14 e Método 47
70	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-metil-4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	9,02 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,57 (septeto, 1H), 3,80 - 3,12 (m, 4H), 2,66 - 2,52 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,45 (d, 6H)	448	Método 14 e Método 59
71	N-{3-Fluoro-4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	9,41 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,58 (septeto, 1H), 3,78 - 3,30 (m, 4H), 2,66 - 2,52 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,48 (d, 6H)	452	Método 14 e Método 60
72	N-(4-{{[(3R)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}-3-fluoro-fenil]-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,86 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,15(d, 1H), 5,73 - 5,60 (m, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 2H, sob água), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 1H), 2,51 (s, 3H, sob DMSO), 2,16 (d, 6H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,66 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	452	Método 14 e Método 62
73	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[3-metil-4-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)fenil]-pirimidin-2-amina	9,01 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,56 (septeto, 1H), 3,78 - 3,39 (m, 8H), 2,48 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,46 (d, 6H)	435	Método 14 e Método 63

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
74	N-[3-Fluoro-4-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)fenil]-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,43 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,58 (septeto, 1H), 3,84 - 3,42 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,49 (d, 6H)	439	Método 14 e Método 64
75	N-(4-{{(3R)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il}-carbonil}-3-fluorofenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,97 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 5,49 - 5,35 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 2H, sob água), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H, sob DMSO), 2,54 (s, 3H), 2,22 - 1,95 (m, 7H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 1,46 (d, 6H)	470	Método 2 e Método 62
76	N-(4-{{(3S)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il}-carbonil}-3-fluorofenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,96 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 5,49 - 5,34 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 2H, sob água), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,21 - 1,96 (m, 7H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,47 (d, 6H)	470	Método 2 e Método 61
77	N-(4-{{(3R)-3-(Dimetilamino)-pirrolidin-1-il}-carbonil}-3-metilfenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,57 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,48 - 5,34 (m, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 1H), 3,47 - 2,93 (m, 3H, sob água), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,23 - 1,94 (m, 10H), 1,81 - 1,64 (m, 1H), 1,44 (d, 6H)	466	Método 2 e Método 67
78	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[8-oxa-3-azabicyclo-[3,2,1]-oct-3-ilcarbonil]-fenil}pirimidin-2-amina	9,21 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,82 (dd, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,47 (d, 6H)	433	Método 14 e Método 65
79	[4-[[4-[3-(Ciclobutilmetil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona	9,24 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,51 (t, 4H), 2,57 - 2,49 (m, 1H obscurecido pelo DMSO), 2,40 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,83 - 1,48 (m, 6H)	446	Exemplo 59 da WO 03 / 004472 e Método 78
80	[4-[[4-[3-(Ciclobutilmetil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona	9,20 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 2,64 - 2,50 (m, 4H + 1H obscurecido pela DMSO), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,83 - 1,48 (m, 8H)	460	Método 56 e Método 78

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
81	[4-[[4-[3-(Ciclobutilmetil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]-amino]-fenil]-[(3S)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-il]metanona	9,21 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 1H), 2,81 - 2,75 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H obscurecido pela DMSO), 2,40 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 5H), 1,58 - 1,49 (m, 2H)	460	Método 47 e Método 78
82	[4-[[4-(3-Ciclopentil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona	9,22 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,59 (quinteto, 1H), 3,52 - 3,50 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,35 - 2,33 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H)	446	Exemplo 59 da WO 03 / 004472 e Método 84
83	[4-[[4-(3-Ciclopentil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona	9,20 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,59 (quinteto, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 4H), 2,48 (s, 3H, Me obscurecido pela DMSO), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 4H), 1,60 - 1,52 (m, 2H)	460	Método 56 e Método 84
84	[4-[[4-(3-Ciclopentil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[(3S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il]-metanona	9,23 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,59 (quinteto, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 2,78 (quinteto, 1H), 2,48 (s, 3H, metila obscurecido pela DMSO), 2,18 (s, 6H), 2,11 - 1,92 (m, 5H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 2H)	460	Método 47 e Método 84
85	[4-[[4-(3-Ciclopentil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)-metanona	9,19 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,60 (quinteto, 1H), 3,55 - 3,50 (m, 4H), 2,92 - 2,84 (m, 1H obscurecido pela H ₂ O), 2,69 - 2,61 (m, 4H), 2,48 (s, 3H, metila aromática obscurecido pela DMSO), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 0,97 (d, 6H)	488	Método 58 e Método 84
86	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[(1S,4S)-2-propil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-metanona	9,23 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,39 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,54 - 2,41 (m, 5H), 1,77 (d, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d, 6H), 1,41 (sexteto, 2H), 0,88 (t, 3H)	460	Método 14 e Método 70

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
87	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)-metanona	9,27 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 5,41 (septeto, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 4H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 0,97 (d, 6H)	480	Método 2 e Método 58
88	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-metil-fenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-metanona	9,10 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,38 (septeto, 1H), 3,77 - 3,15 (m, 4H), 2,59 - 2,53 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,44 (d, 6H)	466	Método 2 e Método 59
89	[2-Fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona	9,50 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 5,38 (septeto, 1H), 3,76 - 3,27 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,47 (d, 6H)	470	Método 2 e Método 60
90	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-metil-fenil]-(1,4-oxazepan-4-il)-metanona	(500,133 MHz, CDCl ₃) 9,12 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,37 (septeto, 1H), 3,74 - 3,29 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,44 (d, 6H)	453	Método 2 e Método 63
91	[2-Fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(1,4-oxazepan-4-il)-metanona	(500,133 MHz, CDCl ₃) 9,52 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,38 (septeto, 1H), 3,75 - 3,42 (m, 8H), 2,52 (s, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,47 (d, 6H)	457	Método 2 e Método 64
92	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(8-oxa-3-azabicyclo-[3,2,1]-oct-3-il)-metanona	9,33 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 5,40 (septeto, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,76 (d, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,84 - 1,79 (m, 2H), 1,73 - 1,68 (m, 2H), 1,45 (d, 6H)	451	Método 2 e Método 65
93	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(1S,4S)-2-propil-2,5-diazabicyclo-[2,2,1]hept-5-il]-metanona	9,35 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,40 (septeto, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,54 - 2,40 (m, obscurecido pela DMSO, 5H), 1,77 (d, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,46 (d, 6H), 1,40 (sexteto, 2H), 0,88 (t, 3H)	478	Método 2 e Método 70

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
94	[2-Cloro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[4-metil-1,4-diazepan-1-il]metanona	9,44 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,35 (septeto, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 2,71 - 2,53 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 4H), 1,92 - 1,65 (m, 2H), 1,47 (d, 6H)	487	Método 2 e Método 68
95	[2-Cloro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[1,4-oxazepan-4-il]-metanona	9,46 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,34 (septeto, 1H), 3,83 - 3,54 (m, 6H), 3,44 - 3,24 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,99 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (d, 6H)	474	Método 2 e Método 69
96	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-metanona	9,30 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 5,41 (septeto, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 6H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,76 (quinteto, 2H), 1,45 (d, 6H)	482	Método 2 e Método 71
97	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[1,4-oxazepan-4-il]-metanona	9,32 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 5,41 (septeto, 1H), 3,72 - 3,67 (m, 4H), 3,63 - 3,58 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,83 (quinteto, 2H), 1,46 (d, 6H)	439	Método 2 e Método 72
98	[2-Cloro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[4-metil-1,4-diazepan-1-il]metanona	9,33 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,53 (septeto, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,36 - 3,20 (m, 2H), 2,72 - 2,52 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 3H), 1,92 - 1,65 (m, 2H), 1,48 (d, 6H)	469	Método 14 e Método 68
99	[2-Cloro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[1,4-oxazepan-4-il]-metanona	9,35 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,54 (septeto, 1H), 3,83 - 3,55 (m, 6H), 3,46 - 3,25 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,98 - 1,68 (m, 2H), 1,48 (d, 6H)	456	Método 14 e Método 69
100	[4-(2-Hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,19 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 4,02 - 3,80 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 2,77 - 2,74 (m, 2H), 2,72 - 2,70 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,47 (d, 6H)	464	Método 14 e Método 71

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
101	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(1,4-oxazepan-4-il)-metanona	9,21 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,59 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,83 (quinteto, 2H), 1,47 (d, 6H)	421	Método 14 e Método 72
102	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-irimidin-2-il]-amino]fenil]-[(3S)-3-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il]metanona	9,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,70 (septeto, 1H), 3,71 - 3,38 (m, 4H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,30 (m, 7H, obscurecido pela DMSO), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,59 (m, 5H), 1,47 (d, 6H)	460	Método 14 e Método 86
103	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[(3S)-3-(1-piperidinil)-pirrolidin-1-il]-metanona	9,20 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 3,67 - 3,64 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,53 - 1,46 (m, 10H), 1,43 - 1,37 (m, 2H)	474	Método 14 e Método 99
104	[(3S)-3-(Ciclopropilamino)-pirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]metanona	9,68 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,71 (septeto, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 5H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,47 (d, 6H), 0,40 - 0,09 (m, 4H)	446	Método 14 e Método 89
105	(4-Ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,64 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,70 (septeto, 1H), 3,65 - 3,38 (m, 4H), 2,90 - 2,68 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,97 - 1,63 (m, 3H), 1,46 (d, 6H), 0,49 - 0,37 (m, 2H), 0,32 - 0,24 (m, 2H)	460	Método 14 e Método 101
106	1,4-Diazepan-1-il-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (septeto, 1H), 4,04 - 3,45 (m, 4H), 3,20 - 2,64 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,07 - 1,75 (m, 2H), 1,53 (d, 6H)	420	Método 14 e Método 100
107	(4-Ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (septeto, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 2H), 3,66 - 3,44 (m, 2H), 3,03 - 2,33 (m, 8H), 2,18 - 1,57 (m, 9H), 1,53 (d, 6H)	474	Método 14 e Método 102

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
108	[(3S)-3-Metilaminopirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,66 (septeto, 1H), 3,92 - 3,17 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,52 - 2,36 (m, 3H), 2,23 - 1,98 (m, 1H), 1,81 (sexteto, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,53 (d, 6H)	420	Método 14 e Método 90
109	[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 4,46 (brs, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 1,71 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,48 (d, 6H)	418	Método 14 e Método 105
110	[4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,44 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,96 (septeto, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,02 - 2,75 (m, 2H), 2,75 - 2,59 (m, 5H), 1,96 - 1,70 (m, 3H), 1,48 (d, 6H), 1,01 (d, 6H)	497	Método 5 na WO 05/075461 e Método 58
111	(4-Ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-[4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,30 (d, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,57 (septeto, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 2,95 - 2,77 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 4H), 2,55 - 2,41 (m, 3H), 2,11 - 1,59 (m, 8H), 1,53 (d, 6H)	492	Método 2 e Método 102
112	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(3S)-3-(metil-amino)pirrolidin-1-il]metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,30 (d, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,58 (septeto, 1H), 3,89 - 3,63 (m, 2H), 3,58 - 3,20 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 3H), 2,23 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,53 (d, 6H)	438	Método 2 e Método 90
113	[(3R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-[2-metil-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metanona	9,47 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,72 - 5,60 (m, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 1H), 3,47 - 3,29 (m, 1H sob água), 3,27 - 2,94 (m, 2H sob água), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H sob DMSO), 2,19 (d, 6H), 2,15 - 1,92 (m, 4H), 1,83 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (d, 6H)	448	Método 14 e Método 67
114	[(3S)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-[2-fluoro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metanona	9,86 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H sob água), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H sob DMSO), 2,21 - 1,96 (m, 7H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	452	Método 14 e Método 61

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
115	[(3S)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il]-[2-metil-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metanona	9,47 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,72 - 5,60 (m, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 1H sob água), 3,27 - 2,95 (m, 2H sob água), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,50 (s, 3H sob DMSO), 2,19 (d, 6H), 2,15 - 1,92 (m, 4H), 1,83 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (d, 6H)	448	Método 14 e Método 66
116	[4-[[4-[2-(Metóxi-metil)-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il]pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)-metanona	9,66 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,53 (septeto, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 3H), 1,80 - 1,58 (m, 2H), 1,47 (d, 6H), 0,97 (m, 6H)	492	Método 3 e Método 58
117	(3-(3S)-Dimetilaminopirrolidin-1-il)-[4-[[4-[2-(metoximetil)-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,71 (s, 1H), 8,51 (d, H), 7,77 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 5,53 (septeto, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,74 - 3,43 (m, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 6H), 1,72 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	464	Método 3 e Método 47
118	[4-[[4-[2-(Metóxi-metil)-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il]pirimidin-2-il]-amino]fenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona	(+ D ₄ AcOH) 8,49 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 5,52 (septeto, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 - 3,40 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,48 (d, 6H)	464	Método 3 e Método 56
119	[3-(3S)-(Ciclobutilamino)pirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,21 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 3,26 (quinteto, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 5H), 1,47 (d, 6H)	460	Método 14 e Método 91
120	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[(3S)-3-(metil-propil-amino)pirrolidin-1-il]metanona	9,24 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,03 (quinteto, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,47 (d, 6H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)	462	Método 14 e Método 92

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
121	(3-(3S)-Dietil-aminopirrolidin-1-il)-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,24 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,47 (d, 6H), 0,96 (t, 6H)	462	Método 14 e Método 94
122	[(3S)-3-(Azepan-1-il)pirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,21 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 5H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 6H), 1,47 (d, 6H) (Metil sob DMSO)	488	Método 14 e Método 95
123	[(3S)-3-(2-metóxi-etil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	9,20 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 3,42 (t, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,11 (quinteto, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,47 (d, 6H)	478	Método 14 e Método 96
124	[(3S)-3-(Metil-(2-metilpropil)amino)-pirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,67 (septeto, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,64 - 3,30 (m, 3H), 3,05 - 2,82 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,23 - 1,96 (m, 6H), 1,90 - 1,63 (m, 2H), 1,53 (d, 6H), 0,93 - 0,82 (m, 6H)	476	Método 14 e Método 97
125	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[(3S)-3-(propan-2-ilamino)pirrolidin-1-il]metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (septeto, 1H), 3,99 - 3,21 (m, 4H), 3,00 - 2,75 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,27 - 1,68 (m, 4H), 1,53 (d, 6H), 1,15 - 0,99 (m, 6H)	448	Método 14 e Método 98
126	[4-(2-Metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (septeto, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 3,62 - 3,42 (m, 4H), 3,36 - 3,30 (m, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,83 - 2,66 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,53 (d, 6H)	478	Método 14 e Método 103
127	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,30 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,57 (septeto, 1H), 3,83 - 3,43 (m, 6H), 3,38 - 3,29 (m, 3H), 2,93 - 2,66 (m, 6H), 2,61 (s, 3H), 2,06 - 1,78 (m, 2H), 1,52 (d, 6H)	496	Método 2 e Método 103

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
128	(4-Etil-1,4-diazepan-1-il)-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (septeto, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 7H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,53 (d, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 3H)	448	Método 14 e Método 104
129	(4-Etil-1,4-diazepan-1-il)-[4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,30 (d, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 3H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,57 (septeto, 1H), 3,8 - 3,73 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 1H), 2,72 - 2,49 (m, 7H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,53 (d, 6H), 1,12 - 1,01 (m, 3H)	466	Método 2 e Método 104
130	[4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-((3S)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,45 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,54 - 7,52 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 4,96 (septeto, 1H), 3,89 - 3,62 (m, 2H), 3,56 - 3,19 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 3H), 2,24 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	454	Método 5 na WO 05/075461 e Método 90
131	[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-[4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,31 (d, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 5,56 (septeto, 1H), 4,94 - 4,40 (m, 1H), 3,87 - 3,57 (m, 2H), 3,43 - 3,03 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,91 - 1,68 (m, 2H), 1,54 (d, 6H)	436	Método 2 e Método 105
132	[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(3R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,30 (d, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 5,58 (septeto, 1H), 3,91 - 3,62 (m, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 3H), 2,22 - 2,00 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,53 (d, 6H)	438	Método 2 e Método 108
133	[(3R)-3-Metilaminopirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]fenil]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,37 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,66 (septeto, 1H), 3,90 - 3,63 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,39 - 3,19 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 3H), 2,23 - 2,00 (m, 1H), 1,86 - 1,59 (m, 3H), 1,53 (d, 6H)	420	Método 14 e Método 108

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
134	[4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]-[(3R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il]-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,45 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,54 - 7,52 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 4,96 (septeto, 1H), 3,89 - 3,62 (m, 2H), 3,56 - 3,19 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 3H), 2,24 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	454	Método 5 na WO 05/075461 e Método 108

Exemplo 135

Cloridreto de 5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

5-Fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 2, 64 mg, 0,272 mmol), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (Exemplo 59 da WO 03/004472; 92 mg, 0,325 mmol), BINAP (51 mg, 0,082 mmol) e terc-butóxido de sódio (31 mg, 0,323 mmol) foram misturados em 1,4-dioxano (2,0 ml). A mistura foi fluxada com argônio por 5 minutos, depois Pd(OAc)₂ (9,1 mg, 0,045 mmol) foi adicionado seguido por uma outra purga com argônio. A mistura de reação foi aquecida em um tubo selado a 110°C por 30 minutos em um reator de microonda. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi dividido entre DCM e NaHCO₃ diluído (aq.). A fase aquosa foi extraída com DCM e as fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas. O bruto da base livre foi purificado usando HPLC preparativa, depois dissolvido em DCM e o aduto de HCl do produto foi precipitado da solução pela adição de HCl 0,1 M em éter (2 equiv. HCl). O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água e secado por congelamento para dar o composto do título (43 mg, 36%) como um sólido. RMN (D₂O) 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,39 - 5,26 (m, 1H), 4,29 - 3,83 (m, 2H), 3,79 - 3,33 (m, 4H), 3,32 - 3,09 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 437.

Exemplo 136

Cloridreto de 5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{3-

metóxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

5-Fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 2, 49,8 mg, 0,212 mmol), 1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina (Método 11, 45 mg, 0,167 mmol), carbonato de césio (110 mg, 0,338 mmol) foram misturados em 1,4-dioxano anidro (2 ml) e a mistura foi fluxada com argônio por 5 minutos antes Pd₂(dba)₃ (9,3 mg, 0,010 mmol) e Xantfos (11,3 mg, 0,024 mmol) foram adicionados. A mistura foi fluxada com argônio, depois aquecida em um tubo selado a 90°C durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi recolhido em DCM e lavado com NaHCO₃ diluído (aq.). a camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O bruto da base livre foi purificado usando HPLC preparativa, depois dissolvido em DCM e o aduto de HCl do produto foi precipitado da solução pela adição de HCl 0,1 M em éter (2 equiv. HCl). O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água e secado por congelamento para dar o composto do título (60 mg, 53%) como um sólido. RMN: 11,38 (br s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 - 5,15 (m, 1H), 4,58 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,57 - 3,13 (m, 6H), 3,13 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,79 (br s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 6H); m/z (ESI) 468.

Exemplos 137 a 138

Os seguintes compostos foram preparados pelo procedimento do Exemplo 136 usando os materiais de partida apropriados.

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
137	Cloridreto de N-{3-Cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	11,78 (br s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (br s, 1H), 5,30 - 5,17 (m, 1H), 4,57 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,20 - 2,89 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 6H)	472	Método 2 e 1-(2,4-diclorobenzoil)-4-metilpiperazina ¹

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
138	Cloridreto de 5-{{[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]-amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzonitrila	11,79 (br s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 3,75 - 2,95 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 6H)	463	Método 2 e Método 13

¹ Prasad, R.N., *et al.*, J. Med. Chem. 1968, 6, 1144-1150

Exemplo 139

Cloridreto de 5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

5 1,4-dioxano anidro (2 ml) foi adicionado a 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 2, 52 mg, 0,22 mmol), 1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina (Bruce, R. B., *et al.* J. Med. Chem. 1968, 5, 1031-1034; 71,0 mg, 0,197 mmol) e terc-butóxido de sódio (30,9 mg, 0,32 mmol). A mistura foi purgada com argônio

10 e Pd(OAc)₂ (2 mg, 0,009 mmol) e Pd(t-Bu₃P)₂ (6,1 mg, 0,012 mmol) foram adicionados seguidos por uma outra purga de argônio. A mistura foi aquecida em um tubo selado a 120°C. Depois agitada durante a noite Pd(t-Bu₃P)₂ (12,4 mg, 0,024 mmol) foi e depois de mais 24 horas os seguintes reagentes foram

15 adicionados; CsCO₃ (107 mg, 0,33 mmol), X-Phos (11,3 mg, 0,024 mmol) e Pd₂(dba)₃ (11,1 mg, 0,012 mmol). A mistura resultante foi aquecida em um banho de óleo a 90°C por 20 horas. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e lavada com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado pela

20 cromatografia por vaporização instantânea (MeCN/5% de TEA em gradiente de MeCN; de 0 a 5% de TEA em MeCN). As frações contendo o produto foram reunidas juntas e evaporadas a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e a fase orgânica foi lavada com EDTA (aq.) até o pH 1. A fase EDTA (aq.) foi neutralizada (pH 7) com NaHCO₃ (aq.) e o produto foi extraído com

DCM. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM/éter (1:1, 10 ml) e o composto do título precipitou pela adição às gotas de HCl 1 M em éter (2,0 equiv.). O precipitado foi coletado pela filtração, enxaguado com DCM, dissolvido em água e
 5 secado por congelamento para dar o composto do título (96 mg, 74%) como um sólido amarelo. RMN: 11,47 - 11,25 (m, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,29 - 5,12 (m, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 3,62 - 3,04 (m, 6H), 2,84 - 2,71 (m, 7H), 2,76 (br s, 4H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z
 10 516.

Exemplo 140

5- $\{[4-(1\text{-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il})\text{pirimidin-2-il}]\text{amino}\}$ -2- $[(4\text{-metil piperazin-1-il})\text{carbonil}]\text{benzonitrila}$

4-(3-Isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina
 15 (Método 14, 0,20 g, 0,92 mmol), PdOAc₂ (16 mg, 0,068 mmol), Xantfos (60 mg, 0,10 mmol), carbonato de céσιο (0,42 g, 1,3 mmol) e 5-cloro-2-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-benzonitrila (Método 13, 0,32 g, 1,20 mmol) foram adicionados ao dioxano (7 ml) sob uma atmosfera inerte e aquecidos a 150°C no microonda por 1 hora. A purificação pela cromatografia por vaporização
 20 instantânea em sílica usando de 0 a 10% de MeOH em DCM como eluente deu o composto desejado como uma espuma amarela. Outra purificação pela RPHPLC deu o composto desejado como uma espuma incolor (204 mg, 50%). RMN (400,132 MHz): 9,95 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 3,70 - 3,58
 25 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,42 - 2,27 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (d, 6H); m/z 445.

Exemplos 141 a 144

Os seguintes compostos foram preparados pelo procedimento do Exemplo 137 usando os materiais de partida apropriados.

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
141	5-{{4-(1-Isopropil -2-metil-1H-imidazol -5-il)-pirimidin-2-il] amino}-2-(morfolin -4-ilcarbonil)-benzo-nitrila	(400,132 MHz): 9,96 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,59 (septeto, 1H), 3,72 - 3,53 (m, 6H), 3,40 - 3,21 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,49 (d, 6H)	432	Método 14 e Método 16
142	5-{{5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]amino}-2-(morfolin-4-il-carbonil)benzonitrila	(400,132 MHz): 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,76 - 3,50 (m, 6H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)	450	Método 2 e Método 16
143	5-({4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il] pirimidin-2-il]-amino)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzonitrila	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,46 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,42 (septeto, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,89 - 3,67 (m, 6H), 3,48 - 3,36 (m, 5H), 1,59 (d, 6H)	462	Método 3 e Método 16
144	5-({4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il] pirimidin-2-il]-amino)-2-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]benzo-nitrila	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,43 (septeto, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 5H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,60 (d, 6H)	475	Método 3 e Método 13

Exemplo 145

[(2S)-1-(4-{{4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il] -amino} benzoil)pirrolidin-2-il]metanol

- 5 A uma suspensão agitada de sal sódico do ácido 4-{{4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico (Método 50; 240 mg) em DMF (8 ml) foi adicionado HBTU (257 mg). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos, depois L-prolinol (81 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas,
- 10 depois diluída com EtOAc (80 ml), lavada com NaOH 2 N (80 ml) depois a camada aquosa foi extraída com mais EtOAc (80 ml). Os orgânicos foram concentrados a vácuo, depois o resíduo foi purificado pela HPLC preparativa de fase reversa. As frações contendo produtos foram vertidas em uma coluna SCX-2 de 10 g, lavadas com MeOH, depois eluídas com amônia metanólica.

A evaporação do eluente básico produziu o composto do título como um sólido branco (177 mg, 63%). RMN (300,074 MHz) 9,65 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 5,71 - 5,64 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,56 - 3,34 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,46 (d, 6H); m/z 421.

Exemplos 146 a 174

Os seguintes compostos foram preparados pelo procedimento do Exemplo 145 usando os materiais de partida de ácido e amina apropriados e materiais de partida de amina.

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
146	1-(4-{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-piperidin-4-ol	(399,902 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,79 - 1,73 (m, 2H), 1,46 (d, 6H), 1,43 - 1,35 (m, 2H); m/z 421.	421	Método 50
147	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[3-(metilsulfonyl)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	(300,074 MHz) 9,70 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 1,46 (d, 6H)	469	Método 50
148	[(2R)-1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-pirrolidin-2-il]-metanol	(300,074 MHz) 9,65 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 5,71 - 5,64 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,56 - 3,34 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,46 (d, 6H)	421	Método 50
149	(3S)-1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-piperidin-3-ol	(300,074 MHz) 9,64 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 5,71 - 5,64 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (d, 6H), 1,41 - 1,35 (m, 2H)	421	Método 50
150	(3R)-1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoil)-piperidin-3-ol	(300,074 MHz) 9,64 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 5,71 - 5,64 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (d, 6H), 1,41 - 1,35 (m, 2H)	421	Método 50

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
151	[1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoi)-piperidin-2-il]-metanol	(300,074 MHz) 9,61 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,71 - 5,65 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,30 - 3,90 (m, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,74 - 1,50 (m, 6H), 1,44 (d, 6H)	435	Método 50
152	N-(4-{{(trans)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il}carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(300,074 MHz) 9,67 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,72 - 5,62 (m, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,95 (m, 1H), 1,46 (d, 6H), 1,19 - 1,05 (m, 6H)	476	Método 50
153	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	(300,074 MHz) 9,63 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,73 - 5,64 (m, 1H), 3,66 - 3,39 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,29 - 2,22 (m, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,45 (d, 6H)	448	Método 50
154	1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]amino-benzoi}azetidín-3-ol	(300,074 MHz) 9,74 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	393	Método 50
155	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-carbonil}fenil}-pirimidin-2-amina	(399,902 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,65 - 5,57 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,66 (m, 4H), 1,47 (d, 6H), 1,44 - 1,37 (m, 2H)	474	Método 50
156	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	(399,902 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,63 - 5,57 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 2,34 - 2,31 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 2H)	503	Método 50
157	N-[4-({4-[2-(Dimetilamino)etil]-piperazin-1-il]-carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(399,902 MHz) 9,26 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 4H), 3,19 - 3,07 (m, 4H), 2,74 - 2,70 (m, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (d, 6H)	477	Método 50

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
158	N-{4-[(1,1-Dioxidotiormorfolin-4-il)carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(399,902 MHz) 9,31 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,63 - 5,56 (m, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 4H), 3,21 - 3,16 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)	413	Método 50
159	N-{4-[(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,73 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 3,53 - 3,39 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 1,68 - 1,63 (m, 1H), 1,46 (d, 6H), 0,44 - 0,42 (m, 2H), 0,34 - 0,32 (m, 2H)	446	Método 50
160	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,72 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,73 - 5,66 (m, 1H), 3,55 - 3,31 (m, 12H), 3,23 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)	464	Método 50
161	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[4-(2-pirrolidin-1-iletil)-piperazin-1-il]-carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,72 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 3,55 - 3,34 (m, 12H), 2,62 - 2,49 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,69 - 1,61 (m, 4H), 1,46 (d, 6H)	503	Método 50
162	N-{4-[(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	(400,132 MHz) 9,82 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (d, 6H), 0,45 - 0,41 (m, 2H), 0,35 - 0,31 (m, 2H)	464	Método 52
163	N-(4-{[trans-2,5-Dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,76 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,44 (d, 6H), 1,18 - 1,14 (m, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 3H)	494 (+ MeC N)	Método 52
164	5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	9,74 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 5,47 - 5,35 (m, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 6H), 2,31 - 2,25 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,44 (d, 6H), 1,39 - 1,27 (m, 3H)	521	Método 52
165	N-[4-({4-[2-(Dimetilamino)etil]-piperazin-1-il]-carbonil}fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,75 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,44 - 2,30 (m, 8H), 2,12 (s, 6H), 1,44 (d, 6H)	495	Método 52

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
166	N-{4-[(1,1-Dioxidotiormorfolin-4-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,80 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 4H), 3,27 - 3,21 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,45 (d, 6H)	473	Método 52
167	5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	9,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 3,61 - 3,36 (m, 4H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 2H), 1,43 (d, 6H)	452	Método 52
168	[(2S)-1-(4-{[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-pirrolidin-2-il]-metanol	9,75 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,60 - 3,33 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,44 (d, 6H)	439	Método 52
169	[1-(4-{[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-piperidin-2-il]-metanol	9,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 3H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,75 - 1,45 (m, 6H), 1,43 (d, 6H)	453	Método 52
170	[(2R)-1-(4-{[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-pirrolidin-2-il]-metanol	9,75 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,60 - 3,33 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,44 (d, 6H)	439	Método 52
171	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-pirimidin-2-amina	9,67 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,74 - 5,64 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 4H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,47 - 2,43 (m, 4H), 1,47 (d, 6H), 0,97 (d, 6H)	448	Método 50
172	N-(4-{[4-(Dimetil-amino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-amina	9,66 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,72 - 5,65 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,79 - 1,73 (m, 2H), 1,46 (d, 6H), 1,38 - 1,28 (m, 2H)	448	Método 50
173	(3R)-1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoil)-pirrolidin-3-ol	9,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	407	Método 50

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
174	(3S)-1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino}benzoi)-pirrolidin-3-ol	9,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,48 (d, 6H)	407	Método 50

Exemplo 175

N-(4-{[4-(Aminometil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina

A uma suspensão agitada de sal sódico do ácido 4-{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico (Método 50; 240 mg) em DMF (8 ml) foi adicionado HBTU (257 mg). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos, depois (terc-butoxicarbonil-4-aminometil)piperidina (81 mg) foi adicionada. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas, depois diluída com EtOAc (80 ml), lavada com NaOH 2 N (80 ml) depois a camada aquosa foi extraída com mais EtOAc (80 ml). Os orgânicos foram concentrados a vácuo, depois o resíduo foi purificado pela HPLC preparativa de fase reversa. As frações contendo produtos foram vertidas em uma coluna SCX-2 de 10 g, lavadas com MeOH, depois eluídas com amônia metanólica. A evaporação do eluente básico produziu um sólido branco. O sólido foi dissolvido em MeOH (1 ml) depois uma solução de cloreto de hidrogênio em hexana (4 M, 4 ml) foi adicionada. A solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas, depois concentrada a vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em MeOH e carregado em uma coluna SCX-2 de 10 g. A coluna foi lavada com MeOH depois eluída com amônia metanólica. A evaporação do eluente básico produziu o composto do título como um sólido branco (85 mg, 30%). RMN (399,902 MHz) 8,46 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,65 - 5,58 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 4H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 3H), 1,49 (d, 6H), 1,21 - 1,11 (m,

2H); m/z 434.

Exemplos 176 a 178

Os seguintes compostos foram preparados pelo procedimento do Exemplo 175 usando os materiais de partida apropriados.

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
176	N-(4-{[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(399,902 MHz) 9,24 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,79 (br s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,47 (d, 6H)	406	Método 50 e (3R)-3-(terc-butóxi-carbonil-amino)pirrolidina
177	N-(4-{[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina	(399,902 MHz) 9,24 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,79 (br s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,47 (d, 6H)	406	Método 50 e (3S)-3-(terc-butoxi-carbonil-amino)pirrolidina
178	4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(4-{[3-(metilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}fenil)-pirimidin-2-amina	(300,074 MHz) 9,67 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,73 - 5,67 (m, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,28 - 3,07 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,33 - 2,16 (m, 4H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (d, 6H)	420	Método 50 e 3-(N-terc-butóxi carbonil-N-metil-amino)pirrolidina

5 Exemplos 179 a 199

Exemplos 179 a 199 foram preparados pelo seguinte procedimento geral:

10 Sal de lítio do ácido 4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico (Método 106; 2,47g) e HBTU (2,73 g) foram agitados entre si em DMF anidro (97 ml) por 1 hora na temperatura ambiente. As alíquotas de sal de lítio do ácido 4-{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico e a solução de HBTU / DMF formadas (2 ml) foram adicionadas à amina correspondente (0,18 mmol) seguidas por DIPEA (0,45 mmol). As soluções resultantes foram submetidas

15 ao turbilhonamento na temperatura ambiente por 66 horas. As soluções de DMF foram concentradas a vácuo, dissolvidas em DCM e submetidas ao turbilhonamento com solução aquosa de bicarbonato de sódio. A camada

orgânica foi separada e concentrada a vácuo. A purificação por RPHPLC deu o composto do títulos.

Ex	Composto	RMN / m/z	Amina
179	[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	9,69 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 3H), 1,47 (d, 6H); m/z 500	1-(4-fluorofenil)piperazina
180	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[4-fenilpiperazin-1-il]-metanona	m/z 482	1-fenilpiperazina
181	[4-(2-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 512	1-(2-metóxi-fenil)piperazina
182	[(2S)-2-(Anilinetil)pirrolidin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 496	(S)-(+)-2-(anilinetil)pirrolidina
183	[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 8,39 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 - 6,93 (m, 5H), 5,65 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,55 (d, 6H); m/z 500	1-(2-fluorofenil)piperazina
184	[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 512	1-(4-metóxi-fenil)piperazina
185	[4-(3-Metoxifenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 512	1-(3-metóxi-fenil)piperazina
186	[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 516	1-(4-clorofenil)piperazina
187	[4-(4-Hidroxifenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	9,68 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 5,70 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,47 (d, 6H); m/z 498	1-(4-hidróxi-fenil)piperazina

Ex	Composto	RMN / m/z	Amina
188	[4-(4-Metilfenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-fenil]metanona	m/z 496	1-(4-metilfenil)-piperazina
189	[4-(2-Hidroxifenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 498	N-(2-hidróxi-fenil)piperazina
190	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino]fenil]-(4-piridin-4-il-1-piperidinil) metanona	m/z 482	1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,4']-bipiridinila
191	[4-(2,4-Difluorofenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 518	1-(2,4-difluorofenil)-piperazina
192	[4-(2,6-Dimetilfenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	9,68 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (m, 3H), 5,70 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,47 (d, 6H); m/z 510	1-(2,6-dimetilfenil)-piperazina
193	[4-(2-Clorofenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-fenil]metanona	m/z 516	1-(2-clorofenil)piperazina
194	[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino]fenil]-(2-piridin-2-ilpirrolidin-1-il)metanona	m/z 468	2-pirrolidin-2-ilpiridina
195	[4-(2-Metilfenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil]metanona	m/z 496	1-(o-tolil)-piperazina
196	[4-(3-Metilfenil)piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-fenil]metanona	m/z 496	1-(3-metilfenil)-piperazina
197	[4-(5-Cloropiridin-2-il)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 517	1-(5-cloropiridin-2-il)-piperazina
198	[4-(2,3-Dimetilfenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 510	1-(2,3-dimetilfenil)-piperazina
199	[4-(3,4-Difluorofenil)-piperazin-1-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona	m/z 518	1-(3,4-difluorofenil)-piperazina

Exemplo 200

[4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-

[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona

(3R)-1-(4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoil)pirrolidin-3-ol (Exemplo 173; 3,8 g) e TEA (1,92 ml) foram adicionados a DCM, a mistura de reação foi esfriada a 0°C (banho de gelo) antes da adição lenta do cloreto de metanossulfonila (0,781 ml). A mistura de reação foi agitada por 1 hora antes da adição de água (50 ml), depois extraído com DCM (3 x 100 ml). Os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo. O sólido obtido foi dissolvido na quantidade mínima da acetonitrila quente, esfriado, filtrado e secado para dar o composto do título como um sólido branco (3,6 g). RMN 9,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 5,31 - 5,27 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 1,48 (d, 6H); m/z 485.

Exemplo 201

15 [4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(3S)-3-(morfolin-4-il)pirrolidin-1-il]metanona

Uma solução de [4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Exemplo 200; 0,1 g) e morfolina (0,09 g) em hexana (10 ml) foi aquecida a 100°C por 48 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, o resíduo carregado em uma coluna SCX-2 em MeOH, lavado com MeOH depois eluído com NH₃ 7 N em MeOH. O produto bruto foi purificado por intermédio de da cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com 0 a 10% de MeOH em DCM para dar o composto do título como um sólido incolor (0,04 g). RMN (500,133 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 5H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 2,47 - 2,45 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,47 (d, 6H); m/z 476.

Exemplos 202 a 204

Os seguintes compostos foram preparados pelo procedimento do Exemplo 201 usando os materiais de partida apropriados.

Ex	Composto	RMN	m/z	SM
202	{{(3S)-3-[N-(Ciclobutil)-N-(metil)amino]pirrolidin-1-il}-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metanona	9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99 - 1,75 (m, 6H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,47 (d, 6H)	474	Exemplo 200 e N-metilciclobutanamina
203	{{(3S)-3-[N-(Ciclopropilmetil)-N-(metil)amino]pirrolidin-1-il}-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metanona	9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,09 (quinteto, 1H), 2,31 - 2,26 (m, 5H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,47 (d, 6H), 0,87 - 0,80 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 2H), 0,10 - 0,07 (m, 2H)	474	Exemplo 200 e N-(ciclopropilmetil)metanamina
204	{{(3S)-3-[N-(Ciclopropil)-N-(metil)amino]pirrolidin-1-il}-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-metanona	9,21 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,15 (quinteto, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,73 - 1,69 (m, 1H), 1,47 (d, 6H), 0,48 - 0,39 (m, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 2H)	460	Exemplo 200 e N-metilciclopropanamina

Exemplo 205

5 [4-[[4-(2-Metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(1S,4S)-3-propan-2-il-3,6-diazabicyclo[2,2,1]hept-6-il]metanona

10 [(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona (Exemplo 109; 100 mg), peneiras moleculares 3A (1 g) e acetona (28 mg) foram adicionados ao metanol (10 ml) e agitados por 10 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (66 mg) foi adicionado e a reação agitada na temperatura ambiente por 66 horas. Triacetoxiboroidreto de sódio adicional

(33 mg) e acetona (28 mg) foram adicionados e a mistura de reação aquecida a 50° C por 16 horas antes da adição de mais triacetoxiboroidreto de sódio (33 mg) e acetona (28 mg) e aquecimento por 5 horas. A mistura de reação foi esfriada, filtrada e passada através de uma coluna de SCX-2, eluindo com MeOH depois NH₃ 3,5 N em MeOH depois NH₃ 7 N em MeOH depois 1% de TEA em MeOH e finalmente 2% de TEA em MeOH. A purificação adicional por RPHPLC deu o composto do título como uma espuma incolor (62 mg); RMN (500,133 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 3H obscurecido pela DMSO), 1,75 - 1,69 (m, 2H), 1,48 - 1,46 (m, 6H), 1,02 - 0,99 (m, 6H); m/z 460.

Exemplo 206

[(1S,4S)-3-Metil-3,6-diazabicyclo[2,2,1]hept-6-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona

[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona (Exemplo 109; 100 mg) foi dissolvida em MeOH (5 ml) depois o formaldeído aquoso (37% em peso; 0,22 ml) adicionado e a solução resultante agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Cianoboroidreto de sódio (23 mg) foi adicionado em uma porção e a mistura agitada por 2 horas. Depois que solução NaOH 2 M (3 ml) foi adicionada, a mistura de reação agitada por 30 min depois extraída com DCM (3 x 20 ml). Os combinados orgânicos foram secados (MgSO₄), filtrado e o solvente removido a vácuo. A purificação por RPHPLC depois a trituração com éter deu o composto do título como um sólido incolor; RMN (500,133 MHz, DMSO) 9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,67 - 2,64 (m, 1H), 2,50 - 2,48 (m, 3H, obscurecido pela DMSO), 2,33

(s, 3H), 1,80 (d, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,48 - 1,46 (m, 6H); m/z 432.

Exemplo 207

[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(1S,4S)-3-metil-3,6-diazabicyclo[2,2,1]hept-6-il]metanona

5 O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 206 usando [(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-[4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona (Exemplo 131) no lugar do Exemplo 109. RMN (500,133 MHz, DMSO) 9,33 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,44 (d, 2H),
10 7,36 (d, 1H), 5,40 (septeto, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,79 (dd, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,80 (d, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,46 (d, 6H); m/z 450.

Exemplo 208

15 [(1S,4S)-3-(2-Metoxietil)-3,6-diazabicyclo[2,2,1]hept-6-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona

[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-[4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]metanona (Exemplo 109; 100 mg), éter metílico de 2-bromoetila (0,034 ml) e TEA (0,067 ml) foram adicionados a DMA (5 ml) e aquecidos a 70°C por 18 horas. A mistura
20 de reação foi depois esfriada, concentrada a vácuo, passada através de uma coluna Flash SCX eluída com MeOH depois NH₃ 7 N em MeOH. A purificação adicional por RPHPLC deu o composto do título como um amarelo sólido claro (23 mg); RMN (500,133 MHz, DMSO) 9,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,60 (septeto, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,75 - 2,63 (m, 3H), 2,50 - 2,48 (m, 3H, obscurecido pela DMSO), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (d, 6H); m/z 476.

Preparação de Materiais de partida

Método 1

(2Z)-3-(Dimetilamino)-2-fluoro-1-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona

A uma solução agitada de (2E)-3-(dimetilamino)-1-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona, (Método 24 da WO 03/076436; 5,53g, 25 mmoles) em MeOH (100ml) na temperatura ambiente foi adicionada às porções em ~5 minutos (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) (14,16g, 40 mmol). A temperatura foi mantida de 25 a 30° C por esfriamento leve. Depois agitada por 90 minutos a mistura de reação foi esfriada em gelo/acetona e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi recolhido em DCM. O mesmo foi lavado com amônia aq., salmoura, secado (Na₂SO₄) e evaporado sob pressão reduzida. O composto do título foi isolado pela MPLC em gel de sílica usando duas colunas separadas (10% de EtOH / EtOAc, depois 3,5% de EtOH / DCM) como um óleo viscoso dourado, que cristalizou no repouso em várias semanas. Rendimento = 2,50 g (42%). RMN: 1,40 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 4,70 (septeto, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (s, 1H); flúor RMN (376MHz): -166,7 (d); m/z 240.

Método 2

5-Fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

(2Z)-3-(Dimetilamino)-2-fluoro-1-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona (Método 1; 4,0 g, 16,7 mmoles) e carbonato de guanidina (6,6 g, 37 mmoles) foram pré misturados em butanol (80 ml) e aquecidos ao refluxo por 30 horas. A reação foi deixada esfriar antes de ser extinta com água (200 ml) a reação foi depois extraída com DCM (2 x 200 ml), secada e o solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em quantidade mínima de DCM quente, este foi depois deixado esfriar antes da adição do éter. Um sólido branco amarelado precipitou este foi filtrado e secado. O processo foi repetido para se obter segunda safra do produto (3,18 g, 81%). RMN (299,954 MHz,

CDCl₃): 8,15 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,40 (septeto, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,56 (d, 6H); m/z 236.

Método 3

4-[1-Isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-ilamina

5 O composto do título foi preparado pelo procedimento do Método 2 e na mesma escala, usando carbonato de guanidina e 3-(dimetilamino)-1-[1-isopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (Método 50 da WO 03/076434) RMN (400,132 MHz, CDCl₃): 8,26 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,30 (septeto, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,64 (s, 3H),
10 3,39 (s, 3H), 1,59 (d, 6H); m/z 248.

Método 4

(4-Bromo-2-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

Ácido bromo-metilbenzóico (10 g, 46,5 mmoles), e HBTU (23 g, 60,5 mmoles) foram dissolvidos em DMF (150 ml), depois N-metil piperazina (6,0 g, 60,5 mmol) e DIPEA (21 ml, 121 mmoles) foram
15 adicionados. A reação foi agitada durante a noite antes da remoção de DMF a vácuo, a goma foi extinta com NaOH 2,0 N (100 ml), extraída com éter (3 x 200 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir uma goma viscosa. A purificação em sílica usando 0 a 10% de MeOH em DCM como
20 eluente, deu o composto do título como óleo viscoso. O óleo foi dissolvido na quantidade mínima do éter, iso-hexano foi adicionado para dar um sólido incolor que foi filtrado e secado (11,8 g, 86%). RMN (CDCl₃): 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 2,32 - 2,29 (m, 8H); m/z 298.

25 Métodos 5 a 9

Usando o procedimento descrito para o Método 4 os seguintes compostos foram preparados de uma maneira similar.

Met	Composto	RMN	m/z	SM
5	(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(CDCl ₃) 7,35 (d, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 2,32 - 2,29 (m, 8H)	301	ácido 4-bromo-2-fluoro-benzóico, N-metilpiperazina

Met	Composto	RMN	m/z	SM
6	(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona	(CDCl ₃) 7,40 (d, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 4H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 3,40 - 3,29 (m, 2H)	289	4-bromo-2-fluorobenzóico ácido, morfolina
7	(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,32 - 3,18 (m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 2H), 2,44 - 2,28 (m, 5H)	319	4-bromo-2-clorobenzóico ácido, N-metilpiperazina
8	(4-Bromo-2-cloro-fenil)-morfolin-4-il-metanona	(400,132 MHz, CDCl ₃) 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 1H)	306	4-bromo-2-clorobenzóico ácido, morfolina
9	(4-Bromo-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona	(CDCl ₃) 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 4H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)	285	4-bromo-2-metilbenzóico ácido, morfolina

Método 10

1-(4-Iodobenzoil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

N,N-Dimetilpirrolidin-3-amina (5,0 g, 43,8 mmoles) e TEA (7,3 ml, 52,5 mmoles) foram agitados em THF (200 ml) sob uma atmosfera inerte. Cloreto de 4-iodobenzila (11,7 g, 43,8 mmoles) foi adicionado às porções em 5 minutos. A agitação foi continuada por mais 16 horas, depois o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc (200 ml) e NaOH 1 M (100 ml). Os orgânicos foram lavados com água (100 ml) e salmoura (100 ml), secados e evaporados para dar o composto do título como um sólido incolor (12,3 g, 74%). RMN (400,13 MHz): 7,83 (d, 2H), 7,32 (ap. t, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,31 - 3,16 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,63 (m, 1H); m/z 345.

Método 11

1-(4-Cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina

Cloreto de tionila (5 ml) foi adicionado ao ácido 4-cloro-2-metoxibenzóico (0,501 g, 2,68 mmoles). Depois da adição de uma gota de DMF seco, a mistura de reação foi agitada sob refluxo por 30 minutos. O

solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi redissolvido em DCM seco (5 ml) e N-metilpiperazina (0,277 mg, 2,77 mmoles) foi adicionada às gotas seguida pela TEA (0,28 g, 2,77 mmoles), e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura de reação foi diluída (DCM), lavada com NaHCO₃ saturado (aq.), água, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada a vácuo para dar o composto do título em um rendimento quantitativo. Este produto bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. RMN: 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Método 12

1-(4-Cloro-2-iodobenzóil)-4-metilpiperazina

Ácido 4-Cloro-2-iodobenzóico (0,523 g, 1,85 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (2,5 ml) e uma gota de DMF seco. A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 1 hora seguida pela evaporação do excesso de cloreto de tionila. O resíduo foi dissolvido em DCM seco (5 ml) e N-metilpiperazina (0,194 g, 1,94 mmol) foi adicionada às porções, seguida pela adição de TEA (0,196 g, 1,94 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi depois diluída (DCM) e lavado com NaHCO₃ saturado (aq.), secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea em sílica (gradiente de CHCl₃/MeOH; 0 a 5% MeOH), dando o composto do título (0,415 g, 61%) como um sólido. RMN: 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,08 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI) m/z 365.

Método 13

5-Cloro-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzonitrila

1-(4-Cloro-2-iodobenzoil)-4-metilpiperazina (Método 12, 400 mg, 1,70 mmol), acetato de zinco (17,2 mg, 0,079 mmol), cianeto de zinco (109 mg, 0,928 mmol), pó de zinco (8,0 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (44 mg, 0,048 mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (117 mg, 0,211 mmol) foram misturados em 1,4-dioxano anidro (1,5 ml) e fluxados com argônio. A mistura foi aquecida em um tubo selado de 90 a 95 °C por 45 minutos. A mistura de reação foi filtrado através de terra diatomácea e enxaguada com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado (aq.), secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporadas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia por vaporização instantânea (gradiente de DCM/MeOH; 0 a 5% de MeOH) para dar o composto do título (280 mg, 62%). RMN: 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI) m/z 264.

15 Método 14

4-(3-Isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

(2E)-3-(Dimetilamino)-1-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona, (Método 24 da WO 03/076436 4,0 g, 18 mmoles) e carbonato de guanidina (7,2 g, 40 mmoles) foram pré misturados em 2-metoxietanol (80 ml) e aquecidos ao refluxo por 30 horas. A reação foi deixada esfriar antes de ser extinta com água (50 ml). A reação foi depois extraída com DCM (2 x 200 ml), secada e o solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em quantidade mínima de DCM quente, este foi depois deixado esfriar antes da adição do éter. Um sólido branco amarelado precipitou este foi filtrado e secado. O processo foi repetido para se obter segunda safra do produto (3,18 g, 81%). RMN (299,954 MHz, CDCl₃): 8,22 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,45 (septeto, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,54 (d, 6H); m/z 218.

25 Método 15

(4-Cloro-2-iodo-fenil)-morfolin-4-il-metanona

Ácido 4-cloro-2-iodobenzóico (5,0 g, 17,7 mmoles), e HBTU (8,7 g, 23 mmoles) foram dissolvidos em DMF (150 ml), a esta foi adicionada morfolina (2,0 g, 23 mmol) seguida pela DIPEA (8,2 ml, 46 mmoles). As reações foram agitadas durante a noite antes da remoção de DMF a vácuo, a goma foi extinta com NaOH 2,0 N (100 ml), extraída com DCM (3 x 200 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido marrom. A purificação em sílica usando 0 a 3,5% MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como um sólido branco amarelado (5,8 g, 94%). RMN (CDCl₃) 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,91 - 3,73 (m, 5H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H); m/z 352.

Método 165-Cloro-2-(morfolino-4-carbonil)-benzonnitrila

(4-Cloro-2-iodo-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Método 15; 5,8 g, 16,5 mmoles), cianeto de cobre (5,2 g, 58 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,45 g, 0,50 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0,82 g, 1,48 mmol) e Et₄NCN (2,6 g, 15,5 mmoles) foram adicionados ao dioxano (75 ml) e aquecidos ao refluxo sob uma atmosfera inerte por 3 horas. A reação foi filtrado através de terra diatomácea e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido marrom viscoso. A purificação em sílica usando 0 a 2,5% de MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como um sólido marrom. O sólido foi adicionado a MeOH (50 ml), aquecido e depois sonificado, o sólido obtido foi filtrado e secado (3,1 g, 76%). RMN (CDCl₃) 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,92 - 3,64 (m, 6H), 3,39 - 3,25 (m, 2H); m/z 251.

Método 17(4-Benzilóxi-2-metóxi-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

Ácido 4-Benzilóxi-2-metóxi-benzóico (7,0 g, 27 mmoles) e HBTU (13,3 g, 35 mmoles) foram adicionados ao DMF (100 ml) depois N-metilpiperazina (3,5 g, 35 mmoles) e DIPEA (12,5 ml, 70 mmoles)

adicionado. A reação foi agitada por 1 hora antes da adição de NaOH 2,0 (100 ml), extraída com éter (3 x 200 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo. (8,5 g, 92%). RMN (CDCl₃) 7,44 - 7,33 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,87 - 3,72 (m, 5H),
 5 3,32 - 3,24 (m, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 5H).

Método 18

(4-Hidróxi-2-metóxi-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

(4-Benzilóxi-2-metóxi-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-

metanona (Método 17; 7,0 g, 20,5 mmoles), paládio no carbono a 10% (0,3 g)
 10 e formiato de amônio (6,6 g, 103 mmoles) foram adicionados ao MeOH e aquecidos ao refluxo por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido branco. DCM (100 ml) foi adicionado e este foi sonificado por 20 minutos, a reação foi filtrada, o filtrado secado e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido branco (5,0 g), que foi usado sem outra
 15 purificação; m/z 251.

Método 19

Éster 3-metóxi-4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico

(4-Hidróxi-2-metóxi-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

20 (Método 18; 5,0 g, 20 mmoles) e TEA foi adicionado ao DCM (100 ml) e esfriado a 0 °C, depois anidrido triflico (4,4 ml, 26 mmoles) foi lentamente adicionado e a reação foi agitada por 1 hora. Anidrido triflico adicional (0,3 eq.) foi adicionado e agitação continuou por 1 hora. Água (100 ml) foi adicionada e o DCM foi removido a vácuo, o aquoso remanescente foi
 25 extraído com éter (2 x 100 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo preto. A purificação em sílica usando 0 a 2,5% de MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como um goma preta (4,2 g, 55%). RMN (CDCl₃): 7,34 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,44 - 3,31 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m,

2H), 2,51 (s, 3H); m/z 383.

Método 20

(4-Benzilóxi-2-metóxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona

Ácido 4-Benzilóxi-2-metóxi-benzóico (7,0 g, 27 mmoles) e
 5 HBTU (13,3 g, 35 mmoles) foram adicionados ao DMF (100 ml), a esta foi
 adicionada morfolina (3,0 g, 35 mmoles) e DIPEA (12,5 ml, 70 mmoles). A
 reação foi agitada por 1 hora antes de ser extinta com NaOH 2,0 (100 ml),
 extraída com éter (3 x 200 ml), secada e o solvente removido a vácuo para
 produzir um óleo amarelo. (8,4 g, 94%). RMN (CDCl₃) 7,44 - 7,32 (m, 5H),
 10 7,19 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 7H), 3,64
 - 3,53 (m, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 2H); m/z 328.

Método 21

(4-Hidróxi-2-metóxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona

(4-Benzilóxi-2-metóxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Método
 15 20; 8,8 g, 27 mmoles), formiato de amônio (4,3 g, 67,2 mmoles) e paládio no
 carbono a 10% (0,3 g) foram adicionados ao MeOH (150 ml) e aquecidos ao
 refluxo por 2 horas. A reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo para
 produzir um sólido branco. A purificação do sólido em sílica com 0% a 5% de
 MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como um sólido
 20 branco (5,1 g, 80%). RMN (400,132 MHz) 9,73 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,43 (s,
 1H), 6,39 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,64 - 3,54 (m, 4H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,20
 - 3,09 (m, 2H); m/z 238.

Método 22

25 Éster 3-metóxi-4-(morfolino-4-carbonil)-fenilico do ácido trifluoro-
metanossulfônico

(4-Hidróxi-2-metóxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Método
 21; 1,0 g, 4,22 mmoles) e 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino]-5-
 cloropiridina (1,80 g, 4,6 mmoles) foram adicionados ao THF (30 ml) e
 aquecidos a 55° C durante a noite. A reação foi extinta com água (50 ml),

extraída com éter (3 x 50 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo. A purificação em gel de sílica com 0% a 1% de MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como uma goma amarela (1,4 g, 90%). RMN (CDCl₃) 7,34 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,88 (s, 3H),
 5 3,83 - 3,72 (m, 4H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 2H); m/z 370.

Método 23

N-Etil-N-(5-metil-isoxazol-4-il)-isobutiramida

Cloridreto de etil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amina (15 g, 0,092 mol) foi adicionado ao DCM (200 ml), TEA (32 ml, 0,23 mol) foi adicionado,
 10 seguida pela adição lenta de cloreto de iso-butila (10,7 g, 0,10 mol). A reação foi agitada por 30 minutos antes da remoção do solvente a vácuo. O resíduo foi tratado com água (150 ml), extraído com éter (3 x 150 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo (12,9 g, 72%).
 15 RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 8,14 (s, 1H), 3,61 (q, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 4H), 1,09 (t, 3H), 1,03 (d, 6H); m/z 197.

Método 24

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-isobutiramida

N-Etil-N-(5-metil-isoxazol-4-il)-isobutiramida (Método 23; 15,6 g, 0,08 mol) e Pd no carbono a 10% (3,9 g) foram adicionados ao EtOH
 20 e agitados a 4 atm durante a noite. A reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido branco amarelado. Éter (150 ml) foi adicionado e a reação foi sonificada por 10 minutos antes de ser filtrada e secada. A sólido branco foi obtido (11 g, 69%). RMN (400,132 MHz) 7,57 (t, 1H), 6,99 (brs, 1H), 6,79 (brs, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 3H), 2,43 - 2,33 (m, 1H),
 25 2,09 (s, 3H), 0,92 - 0,81 (m, 9H); m/z 199.

Método 25

1-(3-Etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-etanona

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-isobutiramida (Método 24; 11 g, 0,056 mol) e NaOH (2,7 g, 0,067 mol) foram

adicionados ao EtOH (150 ml) e aquecidos ao refluxo por 4 horas. À reação foi adicionado NH₄Cl sólido (4,4 g, 0,084 mol), este foi agitado durante a noite. A pasta fluida resultante foi concentrada a vácuo, éter (200 ml) foi adicionado, adicionado por 10 minutos depois filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo para produzir óleo laranja. Este foi destilado usando a destilação bulbo a bulbo (0,76 mmbar/120° C) para dar um óleo claro (8,2 g, 81%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (s, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,04 (septeto, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35 (d, 6H), 1,32 (t, 3H); m/z 181.

Método 26

10 (E)-3-Dimetilamino-1-(3-etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-propenona

1- (3-Etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-etanona (Método 25; 7,0 g, 0,039 mol) e DMFDMA (13,3 ml, 0,078 mol) foram adicionados ao DMF e aquecidos a 130° C por 6 horas. O solvente foi removido a vácuo para produzir uma goma escura. Éter (50 ml) foi adicionado à goma para produzir um sólido dourado que foi filtrado e secado para dar o composto do título (7,7 g, 84%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,66 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,42 (q, 2H), 3,09 - 2,89 (m, 9H), 1,36 - 1,33 (m, 9H); m/z 236.

Método 27

4-(3-Etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

20 (E)-3-Dimetilamino-1-(3-etil-2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-propenona (Método 26; 6,5 g, 0,028 mol) e carbonato de guanidina (12,5 g, 0,069 mol) foram adicionados ao butanol (100 ml) e aquecidos ao refluxo por 5 dias. O solvente foi removido a vácuo para produzir uma goma amarela. A purificação pela cromatografia de coluna em sílica usando 0 a 5% de MeOH em DCM deu o composto do título como um sólido amarelo. DCM (5 ml) e éter (50 ml) foram adicionados depois a suspensão foi filtrada e secada para dar o composto do título como um sólido branco (5,0 g, 77%). RMN (400,132 MHz) 8,14 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,56 (brs, 2H), 4,54 (q, 2H), 3,13 (septeto, 1H), 1,25 - 1,20 (m, 9H); m/z 232.

Método 28Etil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

Cloridreto de etil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amina (15 g, 0,092 mol) foi adicionado ao DCM (200 ml), a este foi adicionado TEA (32 ml, 0,23 mol) seguido pela adição lenta do cloreto de ciclopropilcarbonila (10,2 g, 0,10 mol). A reação foi agitada por 30 minutos antes da remoção do solvente a vácuo. O resíduo foi depois tratado com água (150 ml), extraído com éter (3 x 150 ml), secado, solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo (12,2 g, 69%). Usado no Método 29 sem outra purificação.

10 Método 29N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-ciclopropilamida

Etil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Método 28; 12,2 g, 0,08 mol) e Pd no carbono a 10% (3,0 g) foram adicionados ao EtOH (300 ml) e agitado a 4 atm durante a noite, a reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido branco amarelado. Éter (150 ml) foi adicionado, este foi sonificado por 10 minutos antes de ser filtrado e secado para dar um sólido branco. (9,2 g, 59%); m/z 197.

Método 3020 1-(3-Etil-2-ciclopropil-3H-imidazol-4-il)-etanona

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-ciclopropilamida (Método 29; 9,2 g, 0,047 mol) e NaOH (2,3 g, 0,056 mol) foram adicionados ao EtOH (150 ml) e aquecidos ao refluxo por 4 horas. À reação foi adicionado NH₄Cl sólido (4,4 g, 0,084 mol) e a reação foi agitada durante a noite. A pasta fluida resultante foi concentrada a vácuo, éter (200 ml) foi adicionado, agitado por 10 minutos depois filtrado. O filtrado foi removido a vácuo para produzir um óleo laranja. Este foi destilado usando a destilação bulbo a bulbo (0,50 mbar/110° C) para dar um óleo claro (5,0 g, 60%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,64 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 2,42 (s, 3H),

1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,37 (t, 3H), 1,13 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 1,02 (m, 2H);
m/z 179.

Método 31

(E)-1-(2-Ciclopropil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-propenona

5 1-(3-Etil-2-ciclopropil-3H-imidazol-4-il)-etanona (Método 30;
3,5 g, 0,020 mol) e DMFDMA (6,7 ml, 0,039 mol) foram adicionados ao
DMF (50 ml) e aquecidos a 130° C por 6 horas. O solvente foi removido a
vácuo para produzir um sólido amarelo. DCM (3,0 ml) foi adicionado seguido
pelo éter (50 ml) a reação foi sonificada por 10 minutos e depois filtrada. Um
10 sólido amarelo foi obtido (3,4 g; 72%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,65 (d,
1H), 7,45 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,56 (q, 2H), 3,13 - 2,88 (m, 6H), 1,87 - 1,81
(m, 1H), 1,39 (t, 3H), 1,09 - 1,06 (m, 2H), 1,02 - 0,98 (m, 2H); m/z 234.

Método 32

4-(3-Etil-2-ciclopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

15 (E)-1-(2-Ciclopropil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-
propenona (Método 31; 3,4 g, 0,015 mol) e carbonato de guanidina (6,6 g,
0,036 mol) foram adicionados ao butanol (60 ml) e aquecidos ao refluxo por 4
dias. O solvente foi removido a vácuo, água (50 ml) foi adicionada e o resíduo
foi extraído com DCM (3 x 75 ml), secado e o solvente foi removido a vácuo
20 para produzir um sólido branco amarelado. DCM foi adicionado, seguido pelo
éter, o sólido resultante foi filtrado e secado para dar um sólido branco (2,75
g, 83%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,19 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,83 (d,
1H), 4,94 (brs, 2H), 4,64 (q, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,41 (t, 3H), 1,11 - 1,07
(m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H); m/z 230.

25 Método 33

N-Etil-2,2,2-trifluoro-N-(5-metil-isoxazol-4-il)-acetamida

Cloridreto de etil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amina (15 g, 0,092 mol) foi dissolvido em piridina (100 ml). A este foi adicionado anidrido trifluoroacético (16,9 ml, 0,12 mol) e a reação foi agitada durante a noite

antes da remoção do solvente a vácuo. O resíduo obtido foi extinto com NH_4Cl saturado (200 ml), extraído com éter (3 x 200 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo (18 g, 88%). RMN (400,132 MHz, CDCl_3) 8,03 (s, 1H), 3,55 (q, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,05 (t, 3H); m/z 223.

5 Método 34

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida

N-Etil-2,2,2-trifluoro-N-(5-metil-isoxazol-4-il)-acetamida (Método 33; 18,0 g, 0,081 mol) e Pd no carbono a 10% (4,0 g) foram reagidos sob uma atmosfera de nitrogênio a 4 atm por 3 dias. A reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido branco amarelado, DCM (30 ml) e éter (100 ml) foram adicionados. A reação foi agitada por 10 minutos, filtrado e secado para dar um sólido branco (11,6 g, 64%); m/z 225.

Método 35

15 1-(3-Etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-etanona

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida (Método 34; 11,6 g, 0,051 mol) e carbonato de potássio (14,4 g, 0,103 mol) foram adicionados ao dioxano (180 ml) e aquecidos ao refluxo por 2 horas. A reação foi esfriado, filtrado e o solvente removido a vácuo para produzir óleo amarelo. A purificação pela cromatografia de coluna em sílica usando 0 a 40% de éter em iso-hexano deu o composto do título como um óleo claro (8,9 g, 85%). RMN (400,132 MHz, CDCl_3) 7,79 (s, 1H), 4,50 (q, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,40 (t, 3H); m/z 207.

Método 36

25 (E)-3-Dimetilamino-1-(3-etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-propenona

1-(3-Etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-etanona (Método 35; 7,0 g, 0,034 mol) e DMFDMA (11,6 ml, 0,068 mol) foram adicionados ao DMF (90 ml) e aquecidos a 130° C por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. A purificação pela cromatografia de

coluna em sílica usando 0 a 5% de MeOH em DCM deu o produto do título como um sólido amarelo. Éter foi adicionado seguida pelo iso-hexano, o sólido obtido foi filtrado e secado para dar o composto do título. (7,6 g, 85%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,57 (q, 2H), 3,17 (brs, 3H), 2,93 (brs, 3H), 1,42 (t, 3H); m/z 262.

Método 37

4-(3-Etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

(E)-3-Dimetilamino-1-(3-etil-2-trifluorometil-3H-imidazol-4-il)-propenona (Método 36; 6,0 g, 0,023 mol) e carbonato de guanidina (8,3 g, 0,046 mol) foram adicionados ao éter 2-metoxietóxi (80 ml) e aquecidos a 140° C por 2 dias. A reação foi esfriada e o solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. Água (100 ml) foi adicionada e o sistema foi extraído com DCM (3 x 100 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. A purificação pela cromatografia de coluna em sílica usando 0 a 5% de MeOH em DCM deu o composto do título como um sólido amarelo. Éter (20 ml) seguido pelo iso-hexano (50 ml) foram adicionados para produzir um sólido branco amarelado que foi filtrado e secado (5,9 g, 100%); m/z 258.

Método 38

N-Etil-2,2-difluoro-N-(5-metil-isoxazol-4-il)-acetamida

Cloridreto de etil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amina (15 g, 0,092 mol) e TEA foram adicionados ao DCM (300 ml), este foi esfriado a 0° C antes da adição lenta do cloreto de difluoroacetila (11,5 g, 0,10 mol). A reação foi agitada por 1 hora antes da remoção do solvente a vácuo. O resíduo obtido foi extinto com NH₄Cl saturado (200 ml), extraído com éter (3 x 200 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo (9,0 g, 48%); m/z 203 (M - H)⁻.

Método 39

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-2,2-difluoro-acetamida

N-Etil-2,2-difluoro-N-(5-metil-isoxazol-4-il)-acetamida

(Método 38; 9,0 g, 0,044 mol) foi tratada com paládio no carbono a 10% (3,0 g) sob 4 atm de pressão. A reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo, DCM foi adicionado e a reação foi filtrada para produzir um sólido branco amarelado (3,0 g, 33%); m/z 207.

Método 40

1-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-etanona

N-{1-[1-Amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-etil-2,2-difluoro-acetamida (Método 39; 3,0 g, 0,014 mol) e carbonato de potássio (3,9 g, 0,028 mol) foram adicionados ao dioxano (50 ml) e aquecidos ao refluxo durante a noite. A reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo amarelo. A purificação pela cromatografia de coluna em sílica usando éter como eluente deu o composto do título como um sólido amarelo (2,4 g, 92%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 4,54 (q, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,40 (t, 3H); m/z 189.

Método 41

(E)-1-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-propenona

1-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-etanona (Método 40; 2,4 g, 0,013 mol) e DMFDMA (4,4 ml, 0,026 mol) foram adicionados ao DMF (50 ml) e aquecidos a 130° C por 20 minutos. O solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. DCM (3,0 ml) foi adicionado seguido pelo éter (50 ml), sonificado por 10 minutos e depois filtrado. Um sólido amarelo foi obtido (2,7 g, 85%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,71 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,61 (q, 2H), 3,19 - 2,88 (m, 6H), 1,42 (t, 3H); m/z 244.

Método 42

4-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

(E)-1-(2-Difluorometil-3-etil-3H-imidazol-4-il)-3-dimetil-amino-propenona (Método 41; 2,7 g, 0,011 mol) e carbonato de guanidina

(4,0 g, 0,022 mol) foram adicionados ao éter dietílico de etileno glicol (30 ml) e aquecidos a 137°C por 2 dias. O solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. DCM (5,0 ml) foi adicionado seguido pelo éter (50 ml), o sólido obtido foi filtrado e secado. Um sólido branco foi obtido (2,5 g, 96%). RMN (400,132 MHz) 8,27 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,70 (q, 2H), 1,30 (t, 3H); m/z 240.

Método 43

{1-[1-amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-isopropil-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

10 Isopropil-(5-metil-isoxazol-4-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Método 36 na WO 03/076434; 18 g, 0,086 mol) e paládio no carbono a 10% (3,0 g) em EtOH foram reagidos com hidrogênio a 4 atm de pressão. A reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido, éter foi adicionado e o sólido foi filtrado (7,9 g, 44%);
15 m/z 211.

Método 44

1-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-etanona

Ciclopropanocarboxílico{1-[1-amino-met-(Z)-ilideno]-2-oxo-propil}-isopropil-amida (Método 43; 7,9 g, 0,038 mol) e hidróxido de sódio (2,28 g, 0,057 mol) foram adicionados ao EtOH (150 ml) e aquecidos ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o sólido resultante foi tratado com NH₄Cl saturado (100 ml), extraído com éter (3 x 100 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo preto. A purificação pela cromatografia de coluna em sílica usando 100% de éter deu o
20 composto do título como um óleo amarelo (3,9 g, 53%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,65 (s, 1H), 5,63 - 5,48 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,57 (d, 6H), 1,17 - 1,11 (m, 2H), 1,07 - 1,03 (m, 2H); m/z 193.

Método 45

(E)-1-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-propenona

1-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-etanona

(Método 44; 3,74 g, 0,019 mol) e DMFDMA (6,66 ml, 0,039 mol) foram adicionados ao DMF e aquecidos a 130° C por 4 horas. O solvente foi removido a vácuo para produzir uma goma laranja, DCM foi adicionado
5 seguido pelo éter para dar o composto do título como um sólido amarelo que foi filtrado e secado (4,5 g, 96%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,63 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,61 (septeto, 1H), 5,50 (d, 1H), 3,12 - 2,88 (m, 6H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,60 (d, 6H), 1,13 - 1,09 (m, 2H), 1,03 - 0,98 (m, 2H); m/z 248.

Método 46

10 4-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina /001

(E)-1-(2-Ciclopropil-3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-propenona (Método 45; 4,5 g, 0,019 mol) e carbonato de guanidina (6,55 g, 0,036 mol) foram adicionados ao éter dietílico de etileno glicol (75 ml) e aquecidos a 142°C por 2 dias. O solvente foi removido a
15 vácuo, água (100 ml) foi adicionada depois extraída com DCM (3 x 150 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. DCM foi adicionado seguido pelo éter, a mistura foi agitada por 30 minutos antes de ser filtrada e secada (3,6 g, 78%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,22 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,57 (septeto, 1H), 5,01 (brs, 2H), 2,03 - 1,96 (m,
20 1H), 1,64 (d, 6H), 1,17 - 1,13 (m, 2H), 1,05 - 1,00 (m, 2H); m/z 244.

Método 47

((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-(4-iodo-fenil)-metanona

Cloreto de 4-iodobenzila (5 g, 0,019 mol) e TEA (6,6 ml, 0,048 mol) foram adicionados ao DCM (100 ml) e esfriado a 0° C. A este foi
25 lentamente adicionado (S)-dimetilamino pirrolidina (2,2 g, 0,019 mol), a reação foi agitada por 1 hora antes o solvente foi removidos a vácuo até 90% do volume. A pasta fluida obtida foi extinta com NaOH 2,0 M (50 ml), extraída com éter (3 x 200 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. Éter foi adicionado e o sistema foi sonificado por

10 minutos e filtrado. Um sólido branco amarelado foi obtido (3,9 g, 60%). RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 1H), 3,66 - 3,25 (m, 3H), 2,81 - 2,62 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,76 (m, 1H); m/z 345.

5 Método 48

((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-(4-iodo-fenil)-metanona

O composto do título foi preparado de uma maneira similar ao Método 47 de cloreto de 4-iodobenzila e (R)-dimetilamino pirrolidina (5,1 g, 78%). RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 1H), 3,66 - 3,25 (m, 3H), 2,81 - 2,62 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,76 (m, 1H); m/z 345.

Método 49

4-{{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etil

15 A uma solução de 4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 14; 7,8 g) em hexana (200 ml) foi adicionado 4-iodobenzoato de etila de (9,445 g), acetato de paládio (II) (461 mg), Xantpos (1,785 g), e carbonato de cézio (22,29 g). A mistura foi desgaseificada, e purgada com nitrogênio, depois aquecida sob refluxo por 3 horas. A mistura
20 foi esfriada na temperatura ambiente, os sólidos foram removidos pela filtração, depois o filtrado concentrado a vácuo. A purificação em sílica usando 2 a 5% de MeOH em DCM como eluente deu o composto do título como um sólido amarelo (3,82 g, 31%). RMN 9,87 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 4,27 (q, 2H),
25 2,49 (s, 3H), 1,47 (d, 6H), 1,30 (t, 3H); m/z 366.

Método 50

Sal sódico do ácido 4-{{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico

4-{{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-

il]amino}benzoato de etila (Método 49; 3,82 g) foi dissolvido em THF (130 ml) depois uma solução de NaOH (419 mg) em água (20 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 dias. A mistura foi concentrada a vácuo, depois dissolvida em água (400 ml) e lavado com EtOAc (2 x 300 ml).

5 A camada aquosa foi concentrada a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (3,53 g, 94%). RMN 9,43 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,44 (d, 6H); m/z 338.

Método 51

10 4- {[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etila

A uma solução de 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 2; 5,32 g) em hexana (100 ml) foi adicionado 4-iodobenzoato de etila de (3,59 g), acetato de paládio (II) (305 mg), Xantfos (1,18 g), e carbonato de cézio (14,74 g). A mistura foi
15 desgaseificada, e purgada com nitrogênio, depois aquecida sob refluxo por 3 horas. A mistura foi esfriada na temperatura ambiente, os sólidos foram removidos pela filtração, depois o filtrado concentrado a vácuo. A purificação em sílica usando 2 a 5% de MeOH em DCM como eluente deu o composto do
20 título como um sólido amarelo (2,75 g, 32%). RMN 9,97 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,47 - 5,38 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,46 (d, 6H), 1,30 (t, 3H); m/z 384.

Método 52

25 Sal de lítio do ácido 4- {[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico

A uma solução agitada de 4- {[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etila (Método 51; 2,75 g) em EtOH (70 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (301 mg) em água (15 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 18 horas, depois

concentrada a vácuo e dividido entre água (300 ml) e EtOAc (300 ml). A camada aquosa foi lavada com mais EtOAc (200 ml) depois concentrada a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (2,07 g, 80%). RMN 9,56 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,56 - 5,46 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,43 (d, 6H); m/z 356.

Método 53

1-(4-Iodobenzoil)pirrolidin-3-ol

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de pirrolinol e cloreto de 4-iodobenzila. RMN 7,78 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,96 (dd, 1H), 4,35 - 4,18 (br d, 1H), 3,60 - 3,15 (m, 4H sobreposto pela água), 2,00 - 1,65 (m, 2H); m/z 318.

Método 54

(2Z)-3-(Dimetilamino)-2-fluoro-1-(1-ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona

O composto do título foi preparado de uma maneira similar ao Método 1 usando-se (2E)-3-(dimetilamino)-1-(1-ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona (Método 37 na WO 03/076435) no lugar de (2E)-3-(dimetilamino)-1-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona. RMN (300,074 MHz, CDCl₃) 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 6H), 2,54 - 2,39 (m, 7H), 1,74 (m, 2H); m/z 252.

Método 55

5-Fluoro-4-(3-ciclobutil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

O composto do título foi preparado de uma maneira similar ao Método 2 usando-se (2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(1-ciclobutil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona (Método 54) no lugar de (2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona. RMN (300,074 MHz, CDCl₃) 8,26 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,58 (br. s, 1H), 5,17 (quinteto, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,42 - 2,29 (m, 4H), 1,80 - 1,64 (m, 2H); m/z 248.

Método 561-(4-Iodobenzoil)-4-metil-1,4-diazepano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método a partir de N-metil-homopiperazina e cloreto de 4-iodobenzila. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,79 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,54 - 3,52 (m, 1H), 3,48 (t, 1H), 2,79 - 2,77 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H); m/z 345.

Método 571-Isopropil-1,4-diazepano

1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butila (17 g) e acetona (10 g) foram adicionados ao MeOH (150 ml) e agitados a 0°C por 20 minutos. NaCNBH₃ (6,4 g) foi lentamente adicionado em um período de 20 minutos mantendo a temperatura abaixo 0°C. Depois da adição completa a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante o fim de semana. A reação foi concentrada a vácuo para produzir um resíduo amarelo. Este foi extinto com água (100 ml), extraído com éter (3 x 100 ml), secado e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo claro viscoso (20 g). O óleo foi adicionado ao TFA (50 ml) e DCM (50 ml), a reação foi agitada por 16 horas antes da concentração a vácuo. A reação foi extinta com água (30 ml), a esta foi adicionado carbonato de potássio até que o aquoso estivesse totalmente saturado, este foi depois extraído com EtOAc (3 x 200 ml), secado e o solvente cuidadosamente removido a vácuo para produzir o composto do título como um óleo amarelo (5,2 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 2,94 - 2,86 (m, 5H), 2,68 - 2,63 (m, 4H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,01 (d, 6H).

Método 581-Benzoil-4-isopropil-1,4-diazepano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de 1-isopropil-1,4-diazepano (Método 57) e cloreto de 4-iodobenzila. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,75 -

3,72 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,79 - 2,77 (m, 1H), 2,67 (t, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,03 - 0,97 (m, 6H); m/z 373.

Método 59

5 1-(4-Bromo-2-metilbenzoil)-4-metil-1,4-diazepano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de N-metil-homopiperazina e ácido 4-bromo-2-metilbenzóico. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,38 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,34 (t, 1H), 3,27 (t, 1H), 2,75 - 2,73 (m, 1H), 10 2,69 - 2,50 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (quinteto, 1H), 1,80 (quinteto, 1H) (rotâmeros); m/z 313.

Método 60

1-(4-Bromo-2-fluorobenzoil)-4-metil-1,4-diazepano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao 15 Método 4 a partir de N-metil-homopiperazina e ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,45 - 3,43 (m, 1H), 3,38 (t, 1H), 2,75 - 2,73 (m, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (d, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H); m/z 317.

20 Método 61

(3S)-1-(4-Bromo-2-fluorobenzoil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina e ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico. RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 7,38 - 7,27 (m, 3H), 3,98 - 3,81 25 (m, 1H), 3,63 - 3,17 (m, 3H), 2,85 - 2,68 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 1H); m/z 316.

Método 62

(3R)-1-(4-Bromo-2-fluorobenzoil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

O composto do título foi preparado de maneira similar ao

Método 4 a partir de (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina e ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico. RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 7,38 - 7,27 (m, 3H), 3,97 - 3,81 (m, 1H), 3,63 - 3,17 (m, 3H), 2,84 - 2,68 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H); m/z 316.

5 Método 63

4-(4-Bromo-2-metilbenzoil)-1,4-oxazepano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de 1,4-oxazepano e ácido 4-bromo-2-metilbenzóico. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,39 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,76 (t, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 2,30 (d, 3H), 2,03 (quinteto, 1H), 1,75 (quinteto, 1H); m/z 300.

Método 64

4-(4-Bromo-2-fluorobenzoil)-1,4-oxazepano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de 1,4-oxazepano e ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,36 (d, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 4H), 3,76 (t, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 2H), 2,04 (quinteto, 1H), 1,82 (quinteto, 1H); m/z 304.

Método 65

20 3-(4-Iodobenzoil)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano e cloreto de 4-iodobenzila. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,76 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,50 - 4,16 (m, 3H), 3,50 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,06 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,48 (m, 1H) (rotâmeros); m/z 344.

Método 66

(3S)-1-(4-Bromo-2-metilbenzoil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina e ácido 4-bromo-2-

metilbenzóico. RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 1H), 3,61 - 3,35 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,19 - 2,03 (m, 4H), 1,90 - 1,74 (m, 1H); m/z 312.

5 Método 67

(3R)-1-(4-Bromo-2-metilbenzoil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina e ácido 4-bromo-2-metilbenzóico. RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 1H), 3,61 - 3,35 (m, 1H), 3,31 - 2,95 (m, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,19 - 2,02 (m, 4H), 1,90 - 1,76 (m, 1H); m/z 312.

Método 68

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de N-metil-homopiperazina e ácido 4-bromo-2-clorobenzóico exceto que a purificação foi por destilação sob pressão reduzida (180°C @ 0,80 mmHg). RMN 7,73 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,29 (d, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H); m/z 332.

Método 69

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(1,4-oxazepan-4-il)metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 4 a partir de 1,4-oxazepano e ácido 4-bromo-2-clorobenzóico exceto que a purificação foi por destilação sob pressão reduzida (182°C @ 0,58 mmHg). RMN 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 5H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H); m/z 319.

Método 70

(4-Iodofenil)-[(1S,4S)-2-propil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de (1S,4S)-2-propil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano e cloreto de 4-iodobenzila. RMN 7,80 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,40 (sexteto, 2H), 0,87 (t, 3H); m/z 372.

Método 71[4-(2-Hidroxi-etil)-1,4-diazepan-1-il]-(4-iodofenil)metanona

10 O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol e cloreto de 4-iodobenzila. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,75 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 6H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H); m/z 375.

Método 72(4-Iodofenil)-(1,4-oxazepan-4-il)metanona

20 O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de 1,4-oxazepano e cloreto de 4-iodobenzila. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,76 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 5H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H); m/z 332.

Método 73N-(5-Metil-1,2-oxazol-4-il)ciclobutanocarboxamida

25 Cloreto de ciclobutil carbonila (26,7 ml) foi adicionada às gotas a uma solução agitada de cloridreto 5-metil-1,2-oxazol-4-amina (30g) e TEA (80 ml) em DCM (450 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos depois lavada com água (150 ml), ácido cítrico a 10% aq. (2 x 100 ml), NaHCO₃ sat. aq. (2 x 100 ml). As camadas aquosas foram re-extraídas com DCM (2 x 100 ml), os extratos orgânicos

combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi triturado com éter (250 ml), filtrado e secado para dar o composto do título como um sólido bege (35,3 g). RMN (300,072 MHz, CDCl_3) 8,52 (s, 1H), 6,60 (br.s, 1H), 3,14 (quinteto, 1H), 2,45 - 2,16 (m, 5H), 2,11 - 1,84 (m, 2H); m/z 181.

Método 74

Cloridreto de N-(ciclobutilmetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-amina

Complexo de borano sulfeto de dimetila (200 ml de uma solução 2 M em THF) foi adicionada em 30 minutos a uma solução agitada de N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)ciclobutanocarboxamida (Método 73; 32,7 g) em THF (150 ml) sob uma atmosfera inerte na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente depois aquecida sob refluxo (cuidado: exoterma e efervescência) por 2 horas. A mistura de reação foi esfriada a 0°C e MeOH adicionado cautelosamente antes da agitação na temperatura ambiente por 3 horas. HCl 4M em hexano (55 ml) foi adicionado às gotas, agitado por 1 hora depois o solvente foi removido a vácuo. Éter foi adicionado, o sólido resultante foi filtrado e secado para dar o composto do título como um sólido incolor (36,9 g). RMN 8,68 (s, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,64 (m, 4H); m/z 166.

Método 75

N-(Ciclobutilmetil)-N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)acetamida

Anidrido acético (35 ml) foi adicionado em 30 minutos a uma suspensão agitada de cloridreto de N-(ciclobutilmetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-amina (Método 74; 37,3 g) e acetato de sódio (15,1 g) em ácido acético (250 ml). A mistura de reação foi agitada por 16 horas na temperatura ambiente depois concentrada a vácuo. O resíduo foi agitado com carbonato de potássio aq. a 10% (400 ml) por 1 hora depois extraído com DCM (1 x 300 ml, 2 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (100 ml), secados

(Na₂SO₄) e concentrados a vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo (36,2g). RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 8,08 (s, 1H), 3,63 (d, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,05 - 1,80 (m, 7H), 1,74 - 1,57 (m, 2H); m/z 209.

Método 76

5 N-[(E)-1-Amino-3-oxo-but-1-en-2-il]-N-(ciclobutilmetil)acetamida

N-(Ciclobutilmetil)-N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)acetamida

(Método 75; 36,0 g) e Pd no carbono a 10% (8,0 g) em EtOH (360 ml) foram agitados sob uma atmosfera de hidrogênio a 4 atmosferas de pressão por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através de terra diatomácea com 10%
10 de MeOH em DCM e o solvente removido a vácuo. O resíduo obtido foi triturado com éter e secado sob vácuo para dar o composto do título como um sólido incolor (31,4 g). RMN 7,46 (m, 1H), 6,95 (br., 1H), 6,66 (br., 1H), 3,39 - 3,16 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 - 1,47 (m, 2H); m/z 211

15 Método 77

(E)-1-[3-(Ciclobutilmetil)-2-metil-imidazol-4-il]-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona

N-[(E)-1-Amino-3-oxo-but-1-en-2-il]-N-(ciclobutilmetil)-

acetamida (Método 76; 33,4 g) e NaOH (7,63 g) foram adicionados ao EtOH
20 (250 ml) e aquecidos ao refluxo por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, cloreto de amônio aquoso (200 ml) foi adicionado e a camada aquosa foi extraída com éter (3 x 300 ml). Os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo para dar um óleo laranja (30 g) que foi destilado (106°C @ 0,69 mbar). O óleo incolor (30 g) obtido e
25 DMFDMA (53 ml) foram adicionados ao DMF (250 ml) e aquecidos a 130°C por 4 horas. O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido amarelo. DCM (20 ml) foi adicionado seguido pelo éter (100 ml), sonificado por 10 minutos e depois filtrado para dar o composto do título como um sólido amarelo (35,3 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,65 (d, 1H), 7,49 (s, 1H),

5,52 (d, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 6H), 2,72 (septeto, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 4H); m/z 248.

Método 78

4-[3-(Ciclobutilmetil)-2-metil-imidazol-4-il]pirimidin-2-amina

5 (E)-1-[3-(Ciclobutilmetil)-2-metil-imidazol-4-il]-3-dimetil-amino-prop-2-en-1-ona (Método 77; 1,5 g) e guanidina (2,6 g) foram aquecidos sob refluxo em n-butanol (60 ml) por 30 horas. O solvente foi removido a vácuo para produzir um sólido amarelo que foi extinto com água (60 ml) depois extraído com DCM (3 x 70 ml). Os combinados orgânicos
10 foram secados e concentrados a vácuo para dar um sólido amarelo, que foi dissolvido na quantidade mínima de DCM quente e deixado esfriar. O sólido obtido foi filtrado e secado para dar o composto do título como um sólido incolor (1,35 g). RMN 8,17 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,38 (quinteto, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 7H), 1,83 - 1,69 (m, 2H); m/z 230.

15 Método 79

N-Ciclopentil-5-metil-1,2-oxazol-4-amina

Cloridreto de 5-Metil-1,2-oxazol-4-amina (20 g), ciclo-
pentanona (13,9 ml) e acetato de sódio (12,3 g) foram adicionados ao MeOH
(200 ml) e agitados até 0°C por 1 hora. NaCNBH₃ (11,5 g) foi lentamente
20 adicionado em 20 minutos, enquanto se mantém a temperatura abaixo de 0°C. Depois da adição completa a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitado por 16 horas antes o solvente foi removidos a vácuo. O sólido obtido foi dissolvido em NH₄Cl saturado aq. (100 ml) e extraído com éter (2 x 200 ml depois 1 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram
25 secados, filtrados e o solvente removido a vácuo para dar um óleo amarelo. O óleo foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica usando 10 a 50% de éter em isoexano como eluente. O solvente foi removido a vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo (17,2 g). RMN (300,072 MHz, CDCl₃) 8,03 (s, 1H), 3,51 (quinteto, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 2H),

1,79 - 1,54 (m, 4H), 1,47 - 1,37 (m, 2H); m/z 167.

Método 80

N-Ciclopentil-N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)acetamida

Anidrido acético (18,9 ml) foi adicionado às porções em 20 minutos a uma solução agitada de N-ciclopentil-5-metil-1,2-oxazol-4-amina (Método 79; 16,0 g) em ácido acético (160 ml). Depois de 1 hora o solvente foi removido a vácuo e a pasta fluida resultante foi tratada com K₂CO₃ aquoso (50 ml, cuidado: CO₂ desenvolveu). A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 ml), os combinados orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e o solvente foi removido a vácuo. O sólido obtido foi secado sob alto vácuo para dar o composto do título como um sólido amarelo (19,0 g). RMN 8,64 (s, 1H), 4,77 (quinteto, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 4H), 1,24 - 1,08 (m, 2H); m/z 209.

Método 81

N-[(E)-1-Amino-3-oxo-but-1-en-2-il]-N-ciclopentil-acetamida

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 76 a partir de N-ciclopentil-N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)acetamida (Método 80) para dar um sólido incolor (16,0 g). RMN 7,59 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,44 (quinteto, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 5H), 1,49 - 1,19 (m, 6H); m/z 211.

Método 82

1-(3-Ciclopentil-2-metil-imidazol-4-il)etanona

N-[(E)-1-Amino-3-oxo-but-1-en-2-il]-N-ciclopentil-acetamida (Método 81; 16,0 g) e NaOH (3,66 g) foram adicionados ao EtOH (200 ml) e aquecidos sob refluxo por 4 horas. NH₄Cl (6,11g) foi adicionado e a mistura foi agitada por 16 horas na temperatura ambiente depois concentrada a vácuo. Éter (350 ml) foi adicionado, a mistura foi agitada por 10 minutos depois filtrada e concentrada a vácuo. O óleo amarelo obtido foi destilado sob pressão reduzida (0,55 mbar/100°C) para dar o composto do título como um

óleo claro (10,08 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,73 (s, 1H), 5,22 (quinteto, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,04- 1,97 (m, 6H), 1,71 - 1,66 (m, 2H); m/z 193.

Método 83

5 (E)-1-(3-Ciclopentil-2-metil-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona

1-(3-Ciclopentil-2-metil-imidazol-4-il)etanona (Método 82; 10,08 g) e DMFDMA (17,9 ml) foram adicionados ao DMF (150 ml) e aquecidos a 130°C por 6 horas. O solvente foi removido a vácuo e DCM (10 ml) foi adicionado seguido pelo éter (100 ml). A mistura foi sonificado por 10 minutos antes da filtragem e secagem para dar o composto do título como um sólido amarelo (9,74 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,62 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,35 (quinteto, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,14 - 1,91 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 2H); m/z 248.

Método 84

15 4-(3-Ciclopentil-2-metil-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina

(E)-1-(3-Ciclopentil-2-metil-imidazol-4-il)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona (Método 83; 3,00 g) e carbonato de guanidina (4,38 g) foram adicionados a 2-metóxi etanol (50 ml) e aquecidos a 140°C por 36 horas. A mistura de reação foi esfriada e o solvente foi removido a vácuo para dar um sólido amarelo. Água (50 ml) foi adicionada e o sistema foi extraído com DCM (3 x 50 ml), os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo. O sólido amarelo obtido foi triturado com DCM seguido pelo éter depois filtrado e secado sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (2,46 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,23 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,41 (quinteto, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 - 2,02 (m, 4H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H); m/z 244.

Método 85

(3S)-3-Pirrolidin-1-ilpirrolidina

(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (JCS Perkin Transactions 1, 1993, 13, 1421-4; 26 g, 0,098 mol) e pirrolidina (15,3 g, 0,215 mol) foram adicionados ao DMF e aquecidos a 80°C por 36 horas. O solvente foi removido a vácuo para produzir um líquido marrom. A destilação sob pressão reduzida (200°C a 1,0 mmHg) removeu o material volátil e a goma resultante foi extinta com NaOH aquoso (50 ml). A camada aquosa foi saturada com carbonato de potássio sólido depois extraída com DCM (3 X 200 ml). Os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo para produzir um óleo marrom. A purificação pela cromatografia de coluna com 0 a 50% de MeOH em DCM como eluente deu um óleo marrom. Este foi destilado sob pressão reduzida (40°C @ 0,56 mmHg) para dar o composto do título como um óleo claro. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 3,08 - 3,01 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,64 (quinteto, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 4H), 2,25 (s, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 4H), 1,73 - 1,64 (m, 1H).

Método 86

(4-Iodofenil)-[(3S)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidin-1-il]metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 10 a partir de (3S)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidina (Método 85) e cloreto de 4-iodobenzila. RMN (400,132 MHz, CDCl₃; rotâmeros) 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,92 - 3,78 (m, 1H), 3,65 - 3,33 (m, 3H), 2,91 - 2,68 (m, 1H), 2,61 - 2,42 (m, 4H), 2,21 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 4H); m/z 371.

Método 87

[(3R)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]-(4-iodofenil)metanona

Cloreto de 4-iodobenzila (20 g) em DCM (200 ml) foi adicionado às gotas a uma solução de (3R)-pirrolidin-3-ol (6,9 g) e TEA (23 ml) em DCM (300 ml). A reação foi agitada por 1 hora depois NH₄Cl sat. aq. (200 ml) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 200

ml), os combinados orgânicos secados e o solvente removido a vácuo para dar um sólido amarelo. O produto bruto foi dissolvido em quantidade mínima de acetonitrila quente que foi depois deixada esfriar, filtrada e secada para dar o composto do título como um sólido amarelo claro (21,2 g). RMN 7,77 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H); m/z 318.

Método 88

(4-Iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona

10 Cloreto de metanossulfonila (5,25 ml) em DCM (20 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de [(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-(4-iodofenil)metanona (Método 87; 19,5 g) e TEA (12,8 ml) em DCM (200 ml). A mistura de reação foi agitada por 1 hora depois NH₄Cl sat. aq. (150 ml) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 200 ml), secada e o
15 solvente removido a vácuo para produzir um sólido amarelo. Este foi dissolvido em quantidade mínima da acetonitrila quente e éter foi adicionado ao precipitado um sólido incolor. Mais éter foi adicionado, e depois a suspensão foi filtrada e secada para dar o composto do título como um sólido incolor. RMN 7,81 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 5,30 - 5,26 (m, 1H), 3,83 - 3,80 (dd,
20 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 2H); m/z 396.

Método 89

[(3S)-3-(Ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-(4-iodofenil)metanona

25 4-Iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 88; 3,0 g) e ciclopropano amina (4,4 g) foram adicionados ao dioxano (40 ml) e aquecidos a 109°C em um tubo selado por 5 dias K₂CO₃. sat. aq. (50 ml) foi adicionado e a camada aquosa extraída com éter (3 x 100 ml). Os combinados orgânicos foram secados e concentrada a vácuo para dar uma goma amarela. A purificação em sílica eluindo com 0 a 5% de MeOH em

DCM deu o composto do título como um óleo amarelo viscoso (1,72 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,37 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 0,13 - -0,17 (m, 4H); m/z 357.

5 Método 90

[(3S)-3-(Ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-(4-iodofenil)metanona

(4-Iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 88; 4,0 g) e metilamina (2,0 M em THF; 50 ml) foram aquecidos a 150°C sob irradiação de microonda por 4 horas. A reação foi concentrada a vácuo, K₂CO₃ aquoso (50 ml) adicionado depois extraído com DCM (3 x 100 ml). Os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo para dar uma goma laranja. A purificação em sílica eluindo com 0 a 20% de MeOH em DCM deu o composto do título como uma goma amarela. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,75 (d, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 3,83 - 3,31 (m, 4H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,21 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H); m/z 331.

Método 91

[(3S)-3-(Ciclobutilamino)pirrolidin-1-il]-(4-iodofenil)metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 89 a partir de (4-iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 88) e ciclobutanamina; RMN (500,133 MHz, DMSO) 7,78 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,26 (quinteto, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,96 (sexteto, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 5H); m/z 371.

25 Método 92

(4-Iodofenil)-[(3S)-3-(metil-propil-amino)pirrolidin-1-il]metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 89 a partir de (4-iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 88) e N-metilpropan-1-amina; RMN (500,133 MHz,

DMSO) 7,79 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,05 (quinteto, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,42 (sexteto, 2H), 0,84 (t, 3H); m/z 373.

Método 93

5 (4-Bromofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona

Cloreto de 4-bromobenzoila (15 g) em DCM (200 ml) foi adicionado lentamente por intermédio de um funil de gotejamento a uma solução agitada de (3R)-pirrolidin-3-ol (6,0 g) e TEA (21 ml) em DCM (300 ml). A reação foi agitada por 1 hora antes da adição de NH₄Cl saturado (200 ml) e extração com DCM (3 x 200 ml). Os combinados orgânicos foram secados e concentrados a vácuo para dar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em quantidade mínima da acetonitrila quente, esfriado e depois filtrado para dar um sólido amarelo claro. O sólido isolado (13,4 g) e TEA (10,3 ml) foram dissolvidas em DCM (200 ml) e depois cloreto de metanossulfonila (4,54 ml) em DCM (20 ml) adicionado usando um funil de gotejamento. A reação foi agitada por 1 hora antes da adição de NH₄Cl saturado (150 ml) e extraído com DCM (3 x 200 ml). Os combinados orgânicos foram secados e concentrados a vácuo para dar uma goma amarela. Acetonitrila e éter dietílico foram depois adicionados, a mistura aquecida e depois sonificada para dar o composto do títulos como um sólido branco amarelado (16 g); RMN (400,132 MHz, CDCl₃, rotâmeros) 7,56 (d, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 3,94 - 3,59 (m, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 3H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 1H); m/z 349.

Método 94

25 (4-Bromofenil)-[(3S)-3-dietilaminopirrolidin-1-il]metanona

(4-Bromofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 93; 2,5 g) e dietilamina (10 g) foram adicionados ao dioxano (30 ml) e aquecidos a 100°C até que o consumo completo do material de partida fosse observado. A mistura de reação foi concentrada a vácuo

depois carregada em uma coluna SCX 50 g em MeOH antes eluindo com MeOH depois NH₃ 7 N em MeOH. A purificação em sílica eluindo com 0 a 2,5% de MeOH em DCM deu o composto do título como uma goma laranja (1,1 g); RMN (500,133 MHz, DMSO) 7,60 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 4H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 0,96 (t, 6H); m/z 326.

Método 95

[(3S)-3-(Azepan-1-il)pirrolidin-1-il]-(4-bromofenil)metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 94 a partir de (4-bromofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 93) e azepano; RMN (500,133 MHz, DMSO) 7,60 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 4H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 8H); m/z 353.

15 Método 96

(4-Bromofenil)-[(3S)-3-(2-metoxietil-metil-amino)pirrolidin-1-il]metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 94 a partir de (4-bromofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 93) e 2-metóxi-N-metil-etanamina; RMN (500,133 MHz, DMSO) 7,60 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,28 - 3,24 (m, 4H), 3,12 (quinteto, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H); m/z 343.

Método 97

(4-Bromofenil)-[(3S)-3-(metil-(2-metilpropil)amino)pirrolidin-1-il]-metanona

25 O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 94 a partir de (4-bromofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 93) e N,2-dimetilpropan-1-amina; RMN (500,133 MHz, DMSO) 7,60 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,04 (quinteto, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 - 1,98 (m, 3H),

1,82 - 1,66 (m, 2H), 0,84 (d, 6H); m/z 340.

Método 98

(4-Bromofenil)-[(3S)-3-(propan-2-ilamino)pirrolidin-1-il]metanona

(4-Bromofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]-

5 metanona (Método 93; 2,5 g) e propan-2-amina (3,12 g) foram dissolvidas em hexano (50 ml) e aquecidas a 150°C sob irradiação de microonda por 8 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, dissolvida em MeOH e carregada em uma coluna de SCX 50 g eluindo com MeOH depois NH₃ 7 N em MeOH. A purificação em sílica, eluindo com 0 a 5% de MeOH em DCM
10 deu o composto do título como uma goma laranja (1,6 g); RMN (500,133 MHz, DMSO) 7,60 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,00 - 0,97 (m, 6H); m/z 312.

Método 99

15 (4-Iodofenil)-[(3S)-3-(1-piperidil)pirrolidin-1-il]metanona

Uma solução de (4-iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 88; 2,0 g) e piperidina (1,84 g) em hexano (10 ml) foi aquecida a 101°C por 3 dias em um tubo selado. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, dissolvida em MeOH e passada através de
20 uma coluna SCX 50 g, lavada com MeOH adicional depois eluída com NH₃ 7 N em MeOH. O sólido obtido foi colocado em suspensão em acetonitrila quente depois filtrado para dar o composto do título como um sólido incolor. RMN 7,79 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,65 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 2H),
25 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 4H), 1,41 - 1,37 (m, 2H); m/z 385.

Método 100

1,4-Diazepan-1-il-(4-iodofenil)metanona

1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butila (15,7 g) foi

adicionado lentamente a uma solução de cloreto de 4-iodobenzila (20 g) e TEA (23 ml) em DCM (300 ml). A reação foi agitada por 30 minutos depois NaOH 2 M (100 ml) foi adicionado e a camada aquosa extraída com DCM (3 x 200 ml). Os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo para dar uma goma amarela (33 g) que foi dissolvida em DCM (200 ml), TFA (150 ml) foi adicionado e a mistura de reação agitada por 1 hora antes concentração a vácuo. NaOH 2 M (100 ml) foi adicionado depois a camada aquosa foi saturada com carbonato de potássio sólido. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 200 ml), secada e o solvente removido a vácuo para produzir um sólido incolor. Este foi dissolvido em quantidade mínima de DCM quente; éter foi depois adicionado até que a solução se tornasse turva. A solução foi agitada até que um sólido precipitasse, que foi filtrado e secado para dar o composto do título como um sólido incolor (20,8 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,07 - 3,04 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 2H); m/z 331.

Método 101

(4-Ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-(4-iodofenil)metanona

1,4-Diazepan-1-il-(4-iodofenil)metanona (Método 100; 4,0 g), ácido acético (3,6 g) peneiras moleculares (6 g) e (1-etoxiciclopropil)-oxitrimetilsilano (4,1 g) foram adicionados ao MeOH e agitados por 10 minutos. NaCNBH₃ (1,17 g) foi adicionado e a reação foi aquecida sob refluxo por 24 horas. O solvente foi removido a vácuo para produzir uma goma viscosa, NaOH 2 M (50 ml) foi adicionado depois extraído com DCM (3 x 100 ml). Os combinados orgânicos foram secados e concentrados a vácuo para dar um óleo claro. A destilação sob pressão reduzida (0,56 mmHg @ 138°C) deu o composto do título como um óleo claro (2,92 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 3H), 1,98 - 1,68 (m, 3H), 0,49 - 0,36

(m, 4H); m/z 371.

Método 102

(4-Ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-(4-iodofenil)metanona

1,4-Diazepan-1-il-(4-iodofenil)metanona (Método 100; 3,5 g) e ciclobutanona (1,48 g) foram adicionados ao MeOH (100 ml) e agitados até 0°C por 20 minutos. NaCNBH₃ (1,02 g) foi lentamente adicionado em um período de 20 minutos mantendo a temperatura abaixo de 0°C. Depois da adição completa a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitado por 2 dias. A mistura de reação foi depois concentrada a vácuo, NaOH 2 M (50 ml) adicionado depois extraído com éter (3 x 100 ml). Os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo para dar um óleo claro viscoso. A purificação foi obtida por intermédio da cromatografia de coluna em sílica eluindo com 0 a 5% de MeOH em DCM para dar o composto do título como um óleo claro viscoso (3,1 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,51 - 2,49 (m, 1H), 2,44 - 2,39 (m, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,57 (m, 6H); m/z 385.

Método 103

(4-Iodofenil)-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]metanona

1,4-Diazepan-1-il-(4-iodofenil)metanona (Método 100; 1,5 g), TEA (1,2 ml) e 2-metoxibromoetano (0,95 g) foram adicionados ao DMA (50 ml) e aquecidos até 70°C por 66 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, dissolvida em MeOH e carregado em uma coluna de SCX 50 g eluindo com MeOH depois NH₃ 7 N em MeOH. A purificação em sílica, eluindo com 0 a 5% de MeOH em DCM deu o composto do título como uma goma laranja (1,02 g); RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,36 - 3,32 (m, 3H), 2,88 - 2,86 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 5H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H); m/z 389.

Método 104

(4-Etil-1,4-diazepan-1-il)-(4-iodofenil)metanona

1,4-Diazepan-1-il-(4-iodofenil)metanona (Método 100; 3,0 g) e etanal (0,56 ml) foram dissolvidos em MeOH (150 ml, agitados na temperatura ambiente por 10 minutos depois cianoboroidreto de sódio (0,69 g) foi adicionado em uma porção. Depois de 2 horas adicionais etanal (0,56 ml) foi adicionado e a reação agitada por mais 2 horas. Depois que a solução 2 M de NaOH (11 ml) foi adicionada e a mistura de reação agitada por 1 hora antes da concentração a vácuo. O resíduo foi dividido entre DCM e água e a camada aquosa foi extraída com DCM duas vezes. Os extratos orgânicos combinados foram filtrados através uma membrana de separação de fase (filtro PTFE) e o solvente evaporado a vácuo para dar um óleo amarelo claro que foi ainda purificado pela RPHPLC (1,39 g); RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 4H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (m, 3H); m/z 359.

Método 105Cloridreto de [(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-(4-iodofenil)-metanona

Cloreto de 4-iodobenzila (5,37 g) e (1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (4,0 g) foram dissolvidas em DCM (150 ml), TEA (4,2 ml) foi adicionado e a mistura de reação agitada por 1 hora. Depois que NaOH 2,0 M (50 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi extraída com DCM (3 x 100 ml), os combinados orgânicos foram secados e o solvente removido a vácuo para dar um sólido incolor (8,9 g). Este foi dissolvido em DCM (150 ml) e TFA (100 ml), agitado por 1 hora depois concentrado a vácuo. K₂CO₃ saturado aq. (50 ml) foi adicionado depois a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 100 ml), os combinados orgânicos secados e o solvente removido a vácuo para dar uma goma amarela viscosa. Esta foi dissolvida em acetonitrila, HCl 4,0 N em hexano (5,0 ml) foi adiciono

depois filtrado e secado para dar o composto do título como um sólido amarelo claro (4,3 g). RMN 9,63 (brs, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,72 - 4,59 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,07 (d, 1H), 1,93 (d, 1H); m/z 329.

5 Método 106

Sal de lítio do ácido 4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzóico

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 52 a partir de 4-{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-
10 2-il]amino}benzoato de etila (Método 49) no lugar de 4-{[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}-benzoato de etila (Método 51); RMN (400,132 MHz, DMSO) 9,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); m/z 338.

15 Método 107

(4-Iodofenil)-[(3S)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao Método 93 a partir de (3S)-pirrolidin-3-ol no lugar do (3R)-pirrolidin-3-ol; RMN (400,132 MHz, CDCl₃) (rotâmeros) 7,78 (d, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H),
20 5,37 - 5,25 (m, 1H), 3,93 - 3,47 (m, 4H), 3,16 - 3,02 (m, 4H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 1H); m/z 396.

Método 108

(4-Iodofenil)-[(3R)-3-metilaminopirrolidin-1-il]metanona

O composto do título foi preparado de maneira similar ao
25 Método 90 usando (4-iodofenil)-[(3S)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 107) no lugar do (4-Iodofenil)-[(3R)-3-metilsulfoniloxipirrolidin-1-il]metanona (Método 88); RMN (400,132 MHz, CDCl₃) (rotâmeros) 7,78 (d, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 3,93 - 3,47 (m, 4H), 3,16 - 3,02 (m, 4H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 1H); m/z 396.

Exemplo 209

Os seguintes ilustram formas de dosagem farmacêuticas representativas contendo o composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacêuticamente aceitável do mesmo (daqui em diante o composto X), para o uso terapêutico ou profilático em seres humanos:-

5

(a): Tablete I	mg/tablete
Composto X	100
Lactose Ph. Eur	182,75
Croscarmelose sódica	12,0
Pasta de amido de milho (5% p/v de pasta)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(b): Tablete II	mg/tablete
Composto X	50
Lactose Ph. Eur	223,75
Croscarmelose sódica	6,0
Amido de milho	15,0
Polivinilpirrolidona (5% p/v de pasta)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(c): Tablete III	mg/tablete
Composto X	1,0
Lactose Ph. Eur	93,25
Croscarmelose sódica	4,0
Pasta de amido de milho (5% p/v de pasta)	0,75
Estearato de magnésio	1,0

(d): Cápsula	mg/cápsulas
Composto X	10
Lactose Ph. Eur	488,5
Estearato de magnésio	1,5

(e): Injeção I	(50 mg/ml)
Composto X	5,0% p/v
Solução 1 M de hidróxido de sódio	15,0% v/v
Ácido clorídrico 0,1M	(para ajustar o pH a 7,6)
Polietileno glicol 400	4,5% p/v
água para injeção	a 100%

(f): Injeção II	10 mg/ml
Composto X	1,0% p/v
fosfato de sódio BP	3,6% p/v
0, solução 1 M de hidróxido de sódio	15,0% v/v
água para injeção	a 100%

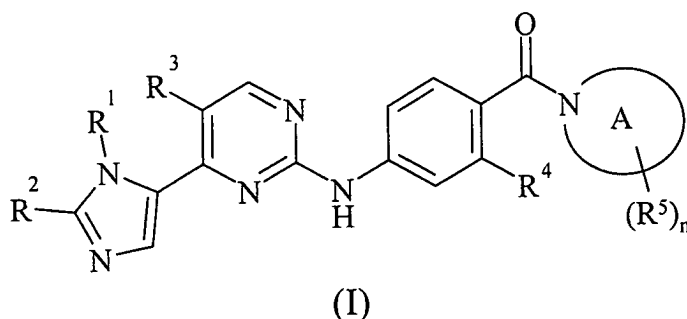
(g): Injeção III	(1mg/ml,tamponado ao pH6)
Composto X	0,1% p/v
Fosfato de sódio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietileno glicol 400	3,5% p/v
água para injeção	a 100%

Nota

As formulações acima podem ser obtidas pelos procedimentos convencionais bem conhecidas na técnica farmacêutica. Os tabletes (a)-(c) podem ser revestidos entéricos pelos meios convencionais, por exemplo para fornecer um revestimento de acetato ftalato de celulose.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I),:



5 em que:

R^1 é etila, propila, isopropila, butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^6 ;

10 R^2 é metila, etila, isopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila, ciclopropilmetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio ou halo;

15 R^4 é hidrogênio, etinila, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, metiltio, mesila, trifluorometila, trifluorometóxi, metila, etila ou metóxi;

o anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ;

20

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C_{1-6} ,

alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, alcanoíla C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆) carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂ carbamoíla, alquila C₁₋₆ S(O)_a em que um é 0 a 2, alquila C₁₋₆ sulfonilóxi, alcóxi C₁₋₆ carbonila, carbociclila, heterociclila, N-(alquila C₁₋₆) sulfamoíla, ou N,N-(alquila C₁₋₆)₂ sulfamoíla; em que R⁵ independentemente
 5 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁸; em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R¹⁵; ou R⁵ é -NHR⁹, -NR¹⁰R¹¹ ou -O-R¹²;

n é 0 a 2; em que os valores de R⁵ podem ser os mesmos ou diferentes;

10 R⁶ é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹⁵ são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, alcanoíla C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonila, alquenila C₂₋₄ sulfonila, alquinila C₂₋₄ sulfonila, alcóxi C₁₋₄ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, carbociclila ou heterociclila; em
 15 que R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹⁵ podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais grupos selecionado de R¹³; e em que se a dita heterociclila contiver uma porção -NH- este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R¹⁴;

R⁸ é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi,
 20 trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, fenilamino, N-metil-carbamoíla, N-etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietil-carbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila,
 25 etilsulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etilsulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla, N,N-dietil-sulfamoíla, ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

R¹³ é selecionado de halo, ciano, hidróxi, amino, trifluorometila, trifluorometóxi, dimetilamino, carbociclila, heterociclila,

alquila C₁₋₃ e alcóxi C₁₋₃; e

R¹⁴ é selecionado de alquila C₁₋₃, alcanóila C₁₋₃, alquila C₁₋₃ sulfonila, alcóxi C₁₋₃ carbonila, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₃) carbamoíla, e N,N-(alquila C₁₋₃) carbamoíla.

5 2. Composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila.

10 3. Composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R² é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila.

15 4. Composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R³ é hidrogênio, flúor ou cloro.

20 5. Composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R⁴ é hidrogênio, halo, ciano, mesila, metila ou metóxi.

25 6. Composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o anel A é um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicionais; em que 2 átomos do anel A, quando o anel A é um anel saturado de 5 a 7 membros ligado a nitrogênio, pode ser opcionalmente conectado por uma ponte de um ou dois átomos; e em que se o anel A contiver um átomo de nitrogênio

adicional este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^7 ; em que

R^7 é selecionado de alquila C_{1-4} , carbociclila ou heterociclila; em que R^7 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais grupos selecionado de R^{13} ;

5 R^{13} é selecionado de halo, hidróxi, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , dimetilamino ou heterociclila.

7. Composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} sulfonyl, alquila C_{1-6} $S(O)_a$ em que a é 2 ou heterociclila; em que R^5 independentemente pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^8 ; ou R^5 é $-NHR^9$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em que se a dita heterociclila contiver uma porção $-NH-$ este nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por R^{15} ;

10

15 em que

R^6 é selecionado de halo, metóxi e hidróxi;

R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} ou carbociclila; em que R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{15} podem ser de modo independente opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais grupos selecionado de R^{13} ;

20

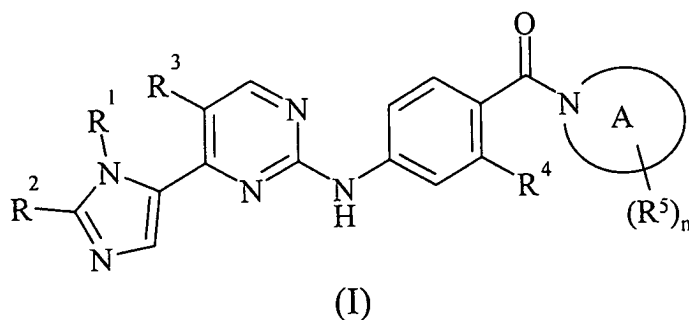
R^8 é selecionado de hidróxi, amino e fenilamino; e

R^{13} é selecionado de carbociclila e alcóxi C_{1-3} .

8. Composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que n é 0 ou 1.

25

9. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I):



em que:

R^1 é etila, isopropila, ciclopropilmetila, 1-ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentila ou ciclobutila;

R^2 é metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, metoximetila ou ciclopropila;

R^3 é hidrogênio, flúor ou cloro;

R^4 é hidrogênio, flúor, cloro, ciano, mesila, metila ou metóxi;

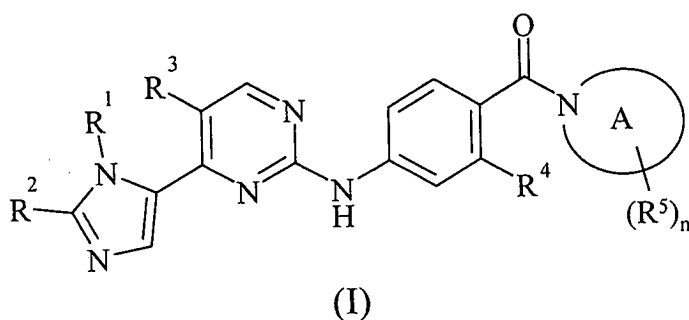
o anel A é morfolino, 1,1-dioxotimorfolino, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, azetidin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila, 4-etil-1,4-diazepan-1-ila, 4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil) - piperazin-1-ila, 4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-ila, 4-ciclopropilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2-fluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-ila, 4-(2-clorofenil)-piperazin-1-ila, 4-(4-clorofenil)piperazin-1-ila, 4-(4-fenil)-piperazin-1-ila, 4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-ila, 4-(4-metoxifenil)piperazin-1-ila, 4-(3-metilfenil)-piperazin-1-ila, 4-(2-metilfenil)-piperazin-1-ila, 4-(4-metilfenil)-piperazin-1-ila, 4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-ila, 4-(2,6-dimetilfenil)-piperazin-1-ila, 4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-ila, 4-(2-hidroxifenil)-piperazin-1-ila, 4-(5-cloropirid-2-il)piperazin-1-ila, 4-ciclopropil-homopiperazin-1-ila, 4-ciclobutil-homopiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)-homopiperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)homopiperazin-1-ila, 4-isopropil-homopiperazin-1-ila, 1,4-oxazepan-4-ila, 8-oxa-3-azabicclo [3,2,1]oct-3-ila, pirrolidin-1-ila, 2,5-diazabicclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-metil-2,5-

diaza-biciclo[2,2,1]hept-5-ila, 2-(2-metoxietil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1] hept-5-ila, 2-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila ou 2-isopropil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-5-ila;

R^5 é um substituinte no carbono e é selecionado de hidróxi, amino, metila, mesila, mesilóxi, morfolino, piperidin-1-ila, dimetilamino, dietilamino, isopropila, pirid-2-ila, hidroximetila, metilamino, aminometila, 4-metilpiperazin-1-ila, ciclopropilamino, pirrolidin-1-ila, homopiperazin-1-ila, ciclobutilamino, fenilaminometila, N-metil-N-(ciclo-propilmetil)amino, N-metil-N-ciclopropilamino, N-metil-N-isobutilamino, N-metil-N-(2-metoxietil)amino, N-etil-N-propilamino ou N-metil-N-ciclobutilamino;

n é 0 ou 1.

10. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I):



15 selecionado de:

4-(1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-(4-[[3S]-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

20 5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

5-Cloro-N-(4-[[3S]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5-Cloro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-{4-[(4-

metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-{4-[(4-Isopropil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5 N-(4-{[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

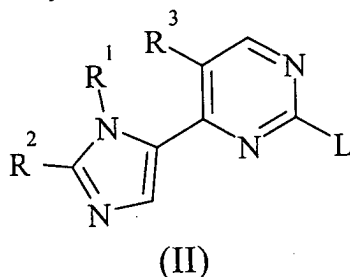
N-(4-{[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-3-fluorofenil)-5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina;

10 [4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)metanona;

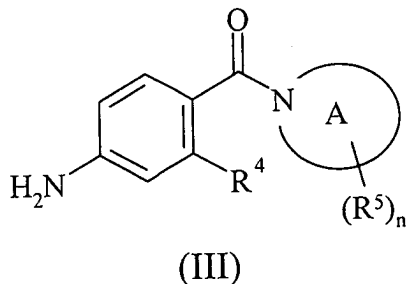
[4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-3H-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]metanona.

11. Processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende:

Processo a) reação de uma pirimidina da fórmula (II):



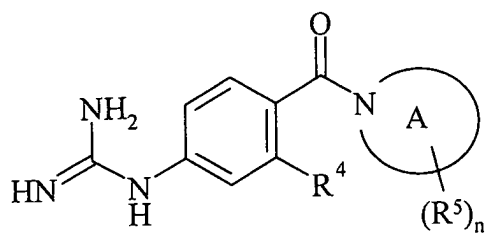
em que L é um grupo deslocável; com uma anilina da fórmula (III):



ou

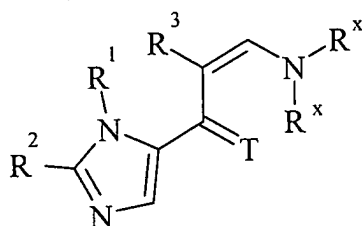
20

Processo b) reagir um composto da fórmula (IV):



(IV)

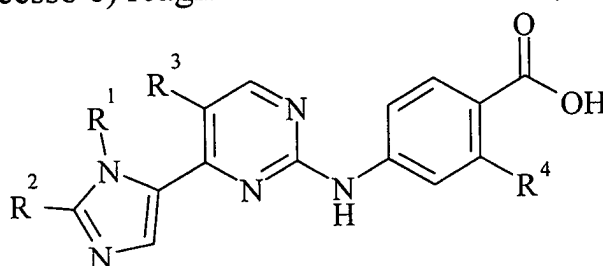
com um composto da fórmula (V):



(V)

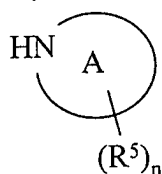
em que T é O ou S; R^x pode ser o mesmo ou diferente e é selecionado de alquila C_{1-6} ; ou

Processo c) reagir um ácido da fórmula (VI):



(VI)

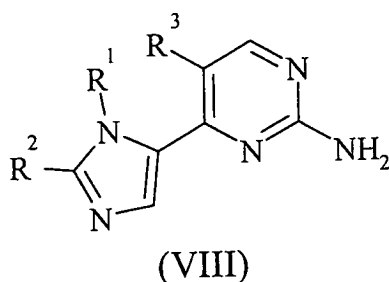
5 ou um derivado ácido ativado deste; com uma amina da fórmula (VII):



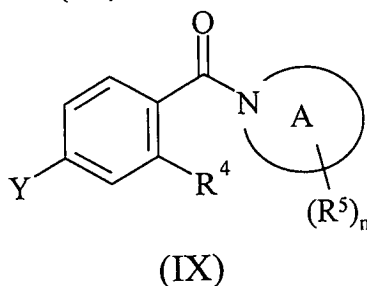
(VII)

ou

Processo d) para os compostos da fórmula (I); reagir uma pirimidina da fórmula (VIII)



com um composto da fórmula (IX):



onde Y é um grupo deslocável;

e depois disso se necessário:

- 5 i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);
- ii) remover quaisquer grupos de proteção;
- iii) formar um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo*.

10 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, e um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis.

15 13. Composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para o uso como um medicamento.

20 14. Uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-

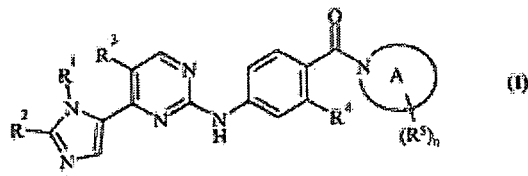
proliferação celular.

5 15. Uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito inibidor de CDK2.

16. Uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer.

10 17. Uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de leucemia ou malignidades linfóides ou câncer de mama, pulmão, cólon, reto, estômago, 15 fígado, rim, próstata, bexiga, pâncreas, vulva, pele ou ovário.

18. Uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer, 20 distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatia aguda e crônica, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças ósseas e doenças ocular com proliferação de vaso retinal.

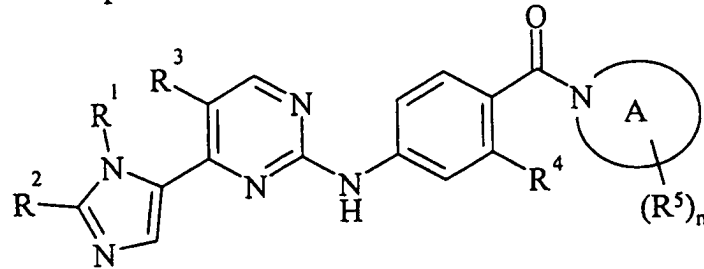


PI 061 4502-7

RESUMO

“COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO.”

Os compostos da fórmula (I):



(I)

5 que possuem atividade inibitória do ciclo celular são descritos.