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

(11) PI 0610876-8 B1

(22) Data do Depósito: 08/06/2006

(45) Data de Concessão: 29/12/2020

(54) Título: COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODOS DE INIBIR UMA ATIVIDADE DE UMA JAK CINASE, E DE INIBIR UMA CASCATA DE TRANSDUÇÃO DE SINAL EM QUE JAK3 CINASE DESEMPENHA UM PAPEL

(51) Int.Cl.: C07D 239/48; A61K 31/505.

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2005 US 60/689,032; 08/08/2005 US 60/706,638; 24/02/2006 US 60/776,636.

(73) Titular(es): RIGEL PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): HUI LI; SAMBAIAH THOTA; DAVID CARROLL; ANKUSH ARGADE; KIN TSO; ARVINDER SRAN; JEFFREY CLOUGH; HOLGER KEIM; SOMASEKHAR BHAMIDIPATI; VANESSA TAYLOR; ROBIN COOPER; RAJINDER SINGH; BRIAN WONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2006022590 de 08/06/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/133426 de 14/12/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/12/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODOS DE INIBIR UMA ATIVIDADE DE UMA JAK CINASE, DE TRATAR UMA DOENÇA AUTOIMUNE MEDIADA POR CÉLULA T, DE TRATAR OU PREVENIR REJEIÇÃO AO TRANSPLANTE DE ALOENXERTO EM UM RECEPTOR DE TRANSPLANTE, DE INIBIR UMA CASCATA DE TRANSDUÇAO DE SINAL EM QUE JAK3 CINASE DESEMPENHA UM PAPEL E DE TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA MEDIADA POR JAK CINASE, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, KIT. A invenção abrange compostos tendo a fórmula (I-V) e as composições e métodos usando estes compostos no tratamento de condições em que a modulação da via de JAK ou a inibição de JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis.

"COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODOS DE INIBIR UMA ATIVIDADE DE UMA JAK CINASE, E DE INIBIR UMA CASCATA DE TRANSDUÇÃO DE SINAL EM QUE JAK3 CINASE DESEMPENHA UM PAPEL"

I. REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório U.S. serial número 60/689.032, depositado em 8 de Junho de 2005, pedido provisório U.S. serial número 60/706.638, depositado em 8 de Agosto de 2005, e pedido provisório U.S. serial número 60/776.636, depositado em 24 de Fevereiro de 2006.

II. INTRODUÇÃO

A. Campo

A presente divulgação diz respeito a compostos, pró-drogas, e métodos de uso destes compostos e pró-drogas dos mesmos no tratamento de condições em que a modulação da via de JAK ou a inibição de JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis.

B. Fundamentos

Proteína cinases constituem uma família grande de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma variedade de processos de transdução de sinal dentro das células (ver por exemplo, Hardie e Hanks, The Protein Kinase Facts Book, I e II, Academic Press, San Diego, CA, 1995). Proteína cinases são consideradas terem evoluído de um gene ancestral comum devido à conservação de sua estrutura e função catalítica. Quase todas as cinases contêm um similar domínio catalítico de 250 a 300 aminoácidos. As cinases podem ser

(continua na página 2)

categorizadas em famílias pelos substratos que elas fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos, etc.). Motivos de seqüência foram identificados que geralmente correspondem a cada uma destas famílias (ver, por exemplo, Hanks & Hunter, (1995), FASEB J. 9:576-596; Knighton *et al.*, (1991), Science 253:407-414; Hiles *et al.*, (1992), Cell 70:419-429; Kunz *et al.*, (1993), Cell 73:585-596; Garcia-Bustos *et al.*, (1994), EMBO J. 13:2352-2361).

JAK cinases (JAnus Cinases) são uma família de proteína tirosina cinases citoplasmáticas incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Cada uma das JAK cinases é seletiva para os receptores de certas citocinas, ainda que JAK cinases múltiplas possam ser afetadas pela citocina particular ou vias de sinalização. Estudos sugerem que JAK3 associa-se com a cadeia gama (γc) comum dos vários receptores de citocina. JAK3 em particular seletivamente liga-se aos receptores e é parte da via de sinalização de citocina para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK1 interage com, entre outros, os receptores para citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, enquanto JAK2 interage com, entre outros, os receptores para IL-9 e TNF-α. Na ligação de certas citocinas aos seus receptores (por exemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), a oligomerização do receptor ocorre, resultando nas caudas citoplasmáticas de JAK cinases associadas sendo levadas em proximidade e facilitando a trans-fosforilação de resíduos de tirosina na JAK cinase. Esta trans-fosforilação resulta na ativação da JAK cinase.

JAK cinases fosforiladas ligam várias proteínas STAT (Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição). As proteínas STAT, que são proteínas de ligação de DNA ativadas pela fosforilação de resíduos de tirosina, funcionam tanto como moléculas de sinalização quanto como fatores de transcrição e enfim ligam-se a seqüências de DNA específicas presentes nos promotores de genes responsivos de citocina (Leonard *et*

al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol.105:877-888). A sinalização de JAK/STAT foi implicada na mediação de muitas respostas imunes anormais tais como alergias, asma, doenças autoimunes tais como rejeição ao transplante (aloenxerto), artrite reumatóide, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, assim como em malignidades sólidas e hematológicas tais como leucemia e linfomas. Para uma revisão da intervenção farmacêutica da via de JAK/STAT ver Frank, (1999), Mol. Med. 5:432:456 e Seidel *et al.*, (2000), Oncogene 19:2645-2656.

JAK3 em particular foi implicada em uma variedade de processos biológicos. Por exemplo, a proliferação e sobrevivência de mastócitos de murino induzidas por IL-4 e IL-9 mostraram ser dependentes de sinalização de JAK3 e cadeia gama (Suzuki *et al.*, (2000), Blood 96:2172-2180). JAK3 também desempenha um papel crucial em respostas de desgranulação de mastócito mediadas pelo receptor de IgE (Malaviya *et al.*, (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813), e a inibição de JAK3 cinase mostrou impedir reações de hipersensibilidade tipo I, incluindo anaflaxia (Malaviya *et al.*, (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038). A inibição de JAK3 também mostrou resultar em supressão imune para rejeição ao aloenxerto (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270). JAK3 cinases também foram implicadas no mecanismo envolvido em estágios iniciais e tardios de artrite reumatóide (Muller-Ladner *et al.*, (2000), J. Immunal. 164:3894-3901); esclerose lateral amiotrófica hereditária (Trieu *et al.*, (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25); leucemia (Sudbeck *et al.*, (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582); micose fungóide, uma forma de linfoma de célula T (Nielsen *et al.*, (1997), Prac. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769); e crescimento celular anormal (Yu *et al.*, (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falcone *et al.*, (1999), Immunity 10:105-115).

As JAK cinases, incluindo JAK3, são abundantemente

expressadas em células leucêmicas primárias de crianças com leucemia linfoblástica aguda, a forma mais comum de câncer na infância, e estudos têm correlacionado a ativação de STAT em certas células com sinais que regulam a apoptose (Demoulin *et al.*, (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander *et al.*, (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko *et al.*, (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; e Nakamura *et al.*,(1996), J. Biol. Chem. 271:19483-8). Elas também são conhecidas serem importantes para a diferenciação, função e sobrevivência de linfócito. JAK-3 em particular desempenha um papel essencial na função de linfócitos, macrófagos, e mastócitos. Dada a importância desta JAK cinase, compostos que modulam a via de JAK, incluindo aqueles seletivos para JAK3, podem ser úteis para tratar doenças ou condições onde a função de linfócitos, macrófagos, ou mastócitos é envolvida (Kudlacz *et al.*, (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Condições em que o alvejamento da via de JAK ou modulação das JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis incluem, leucemia, linfoma, rejeição ao transplante (por exemplo rejeição ao transplante de ilhota pancreática, aplicações em transplante de medula óssea (por exemplo doença do enxerto *versus* hospedeiro), doenças autoimunes (por exemplo diabete), e inflamação (por exemplo asma, reações alérgicas). Condições que podem beneficiar-se da inibição de JAK3 são debatidas em maior detalhe abaixo.

Em vista das numerosas condições que podem beneficiar-se pelo tratamento envolvendo modulação da via de JAK, é imediatamente evidente que novos compostos que modulam as vias de JAK e métodos de uso destes compostos devem fornecer benefício terapêutico substancial a uma variedade ampla de pacientes. Fornecidos aqui são novos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos para o uso no tratamento de condições em que o alvejamento da via de JAK ou inibição de JAK

cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis.

Patentes e pedidos de patente relacionados à modulação da via de JAK incluem: Pat. U.S. Nºs 5728536; 6080747; 6080748; 6133305; 6177433; 6210654; 6313130; 6316635; 6433018; 6486185; 6506763; 6528509; 6593357; 6608048; 6610688; 6635651; 6677368; 6683082; 6696448; 6699865; 6777417; 6784195; 6825190; Pub. do Ped. de Pat. U.S. Nº 2001/0007033 A1; 2002/0026053 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2002/0151574 A1; 2003/0040536 A1; 2003/0065180 A1; 2003/0069430 A1; 2003/0225151 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0009996 A1; 2004/0072836 A1; 2004/0082631 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0102506 A1; 2004/0127453 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; 2004/0186157 A1; 2004/0205835 A1; e 2004/0214817 A1; e Pedidos de patente internacionais WO 95/03701A1; WO 99/15500A1; WO 00/00202A1; WO 00/10981A1; WO 00/47583A1; WO 00/51587A2; WO 00/55159A2; WO 01/42246A2; WO 01/45641A2; WO 01/52892A2; WO 01/56993A2; WO 01/57022A2; WO 01/72758A1; WO 02/00661A1; WO 02/43735A1; WO 02/48336A2; WO 02/060492A1; WO 02/060927A1; WO 02/096909A1; WO 02/102800A1; WO 03/020698A2; WO 03/048162A1; WO 03/101989A1; WO 04/016597A2; WO 04/041789A1; WO 04/041810A1; WO 04/041814A1; WO 04/046112A2; WO 04/046120A2; WO 04/047843A1; WO 04/058749A1; WO 04/058753A1; WO 04/085388A2; WO 04/092154A1; WO 05/009957A1; WO 05/016344A1; WO 05/028475A2; e WO 05/033107A1.

Patentes e pedidos de patente que descrevem compostos de pirimidinodiamina substituídos incluem: Pub. do Ped. de Pat. U.S. Nº 2004/0029902 A1; 2005/0234049 A1, e pedidos internacionais publicados WO 03/063794, WO 04/014382, e WO 05/016893, as divulgações dos quais são incorporadas aqui por referência. Compostos de pirimidinodiamina substituídos também são descritos nas publicações do

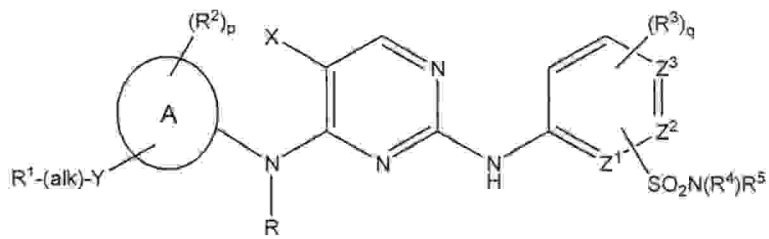
pedido de patente internacional números: WO 02/059110, WO 03/074515, WO 03/106416, WO 03/066601, WO 03/063794, WO 04/046118, WO 05/016894, WO 05/0122294, WO 05/066156, WO 03/002542, WO 03/030909, WO 00/039101, WO 05/037800 e Pub. de Pat. U.S. Nº 2003/0149064.

Todas as publicações acima são aqui incorporadas por referência em sua totalidade à mesma extensão como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada a ser incorporada por referência em sua totalidade.

III. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção é dirigida aos compostos, pró-drogas, e métodos de uso destes compostos e pró-drogas dos mesmos no tratamento de condições em que a modulação da via de JAK ou inibição de JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis.

Uma forma de realização da invenção fornece compostos ou solvatos, pró-drogas ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I:



I

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

R é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila e cicloalquila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

Y é selecionado do grupo que consiste de uma ligação, $-NR^7-$, $-C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)-$, $-NR^7C(O)O-$, $-OC(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, oxigênio e enxofre, onde R^7 é independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituído;

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada, em que quando cada alk e Y são uma ligação então R^1 é ligado ao anel A por uma única ligação covalente;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoaciloxi, e aminocarbonilamino; ou

R^1-alk-Y- é R^{10}-C(O)-S-alk-C(O)-, em que alk é como definido aqui e R^{10} é alquila ou alquila substituído; ou

R^1-alk-Y- é $R^{11}R^{12}NS(O)_2-$, em que R^{11} e R^{12} independentemente são alquila ou alquila substituído;

p é 0, 1, 2 ou 3 quando anel A é um único anel ou p é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 quando o anel A compreende anéis múltiplos;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoaciloxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro, e halo, ou dois de R^2 no mesmo *carno* formam um oxo (= O);

cada Z^1, Z^2, e Z^3 independentemente é carbono ou nitrogênio, em que se Z^1 for nitrogênio então Z^2 e Z^3 são carbono, se Z^2 for nitrogênio então Z^1 e Z^3 são carbono, e se Z^3 for nitrogênio então Z^1 e Z^2 são carbono, em que se Z^1, Z^2, ou Z^3 for nitrogênio então $SO_2R^4R^5$ não é ligado ao nitrogênio;

q é 0, 1, 2 ou 3;

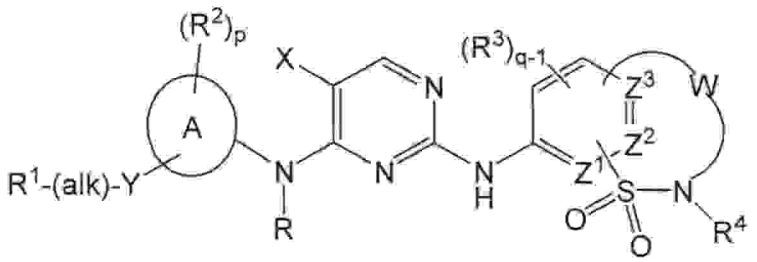
cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^{2+}, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

quando q é 1, 2 ou 3, R^5 pode ser unido com um grupo R^3 ligado em alfa a este, para formar um anel fundido como ilustrado na fórmula II:



II

em que W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção

selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação;

contanto que:

quando alk é uma ligação e Y é uma ligação, então R^1 não é ciano, carboxila, carboxil éster, ou aminoacarbonilamino;

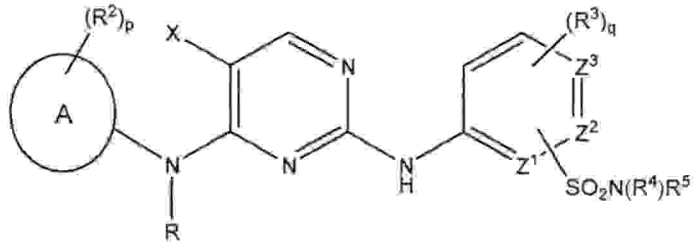
quando alk é $-CH_2-$, Y é oxigênio e R^1 é fenila, anel A não é cicloalquila;

quando alk é uma ligação, Y é uma ligação, anel A é fenila, então R^1 não é heterocíclico, heterocíclico substituído ou aminoacilóxi;

quando Y ou R^1-alk-Y- levam em consideração ligação direta de $-NR^7C(O)O-$ ou $-NR^7C(O)NR^7-$ ao anel A, então R^7 é hidrogênio; e

quando Y é $-C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)-$, $-OC(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)O-$ ou $-NR^7C(O)NR^7-$ e alk é uma ligação, então R^1 não é acila, acilamino, aminoacila ou aminocarbonilamino.

Uma outra forma de realização da invenção fornece compostos, ou solvatos, pró-drogas de sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da fórmula III:



III

onde:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

R é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila

substituído, cicloalquila e cicloalquila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, sulfonila, oxo, nitro e halo;

cada Z^1, Z^2, e Z^3 independentemente é carbono ou nitrogênio, em que se Z^1 for nitrogênio então Z^2 e Z^3 são carbono, se Z^2 for nitrogênio então Z^1 e Z^3 são carbono, e se Z^3 for nitrogênio então Z^1 e Z^2 são carbono, em que se Z^1, Z^2, ou Z^3 for nitrogênio então $SO_2R^4R^5$ não é ligado ao nitrogênio;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

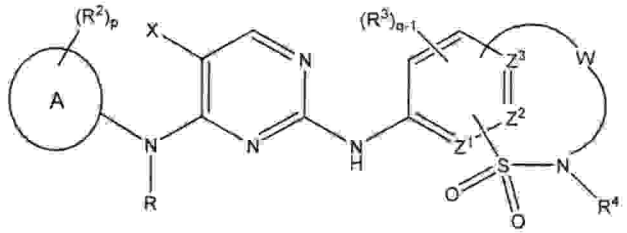
R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que

consiste de Ca^{2+}, Mg^{2}+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

quando q é 1, 2 ou 3, R^5 pode ser unido com um grupo R^3 ligado em alfa a este, para formar um anel fundido como ilustrado na fórmula IV:



IV

em que W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação;

contanto que:

se p = 0, então X não é bromo;

se o anel A for cicloalquila, então X não é bromo;

se p = 2 e cada um de R^2 for metóxi, halo, trialometila ou trialometóxi, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila;

se p = 2 e R^2 é fluoro e metila, então R não é alquenila substituído; e

se o anel A for fenila, p = 1 e R^2 é cloro, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila.

Ainda uma outra forma de realização da invenção fornece um composto selecionado do grupo que consiste de:

Comp	Nome
I-1	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometóxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-2	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometóxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-3	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(3-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-4	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(3-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-5	N4-(3-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-6	N4-(3-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-7	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(3-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-8	N2-(3-Aminossulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-9	N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-10	N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazino-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoóxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-11	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoóxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-12	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoóxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-13	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-14	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-15	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidinodiamina;
I-16	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-17	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-18	N4-(4-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-19	N4-(4-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-20	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-21	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-22	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-23	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-24	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-25	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-26	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-27	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-28	N2-(4-Aminossulfonil-3-metoxifenil)-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-29	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-30	N4-(4-Cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (68);
I-31	Sal de sódio de N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (69);
I-32	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-33	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-34	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-35	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-36	N2-(3-Acetilaminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-37	N4-(4-Cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminossulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-38	N2-(3-Acetilaminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina sal de sódio;
I-39	Sal de sódio de N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminossulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-40	N4-(4-Cianometóxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-41	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-42	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-43	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-44	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-45	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-46	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-47	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-48	N4-(4-Cianometóxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-49	Sal de sódio de N4-(4-cianometóxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-50	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-51	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-52	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-cianometóxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-53	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-cianometóxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-54	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-cianometóxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-55	N2-(3-Aminossulfonilpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-56	N2-(3-Aminossulfonil-4-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-57	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-58	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-59	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-60	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-61	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-62	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-63	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-64	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;

Comp	Nome
I-65	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-66	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-67	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-68	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-69	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-70	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-71	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-72	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-73	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-74	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-75	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-76	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-77	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-78	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.
I-79	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-80	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-81	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-82	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-83	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-84	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metóxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-85	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metóxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-86	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-87	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-88	N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-89	N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-90	N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-91	N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-92	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-93	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-94	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-95	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-96	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-97	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-98	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-99	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-100	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-101	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-102	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-103	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-104	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-105	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-106	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-107	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-hidroximetilfenil]-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-108	N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-109	N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-110	N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-111	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-112	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-113	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-114	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-115	N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-116	Racêmico N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi]fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-117	Racêmico N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-118	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-119	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-120	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-121	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-122	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-123	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-124	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
I-125	N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-126	N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-127	N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-128	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-129	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-130	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-131	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-132	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-133	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-134	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-135	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-136	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-137	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-138	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-139	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-140	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-141	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-142	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-143	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-144	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-145	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-146	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-147	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-148	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-149	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-150	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-151	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-152	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-153	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-154	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-155	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-156	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-157	N4-(4-Allilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-158	N4-(4-Allilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-159	N4-(4-Allilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-160	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-161	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-162	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-163	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-164	N2-(3-Aminossulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-165	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-166	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-167	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)metóxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-168	N2-(3-Amino-4-metilsulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)metóxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-169	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-170	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-171	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-172	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-173	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-174	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-175	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-176	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-177	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-178	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilmetóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-179	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-180	5-Metil-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-181	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-182	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-183	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-184	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-185	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-186	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-187	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-188	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-189	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-190	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-191	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-192	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metilenotiofenil]-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-193	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-194	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-195	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-196	Sal de cloridreto de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-4-[(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-197	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-198	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-199	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-benzil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-200	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (76);
I-201	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-202	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-203	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-204	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetilóxi)fenil]2,4-pirimidinodiamina;
I-205	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetilóxi)fenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-206	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetilóxi)fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-207	5-Fluoro-N2-(3-morfolinossulfonilfenil)-N4-[4-(2-morfolinoetilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-208	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-209	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-210	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-211	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-212	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-213	5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-214	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-215	5-Fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminossulfonilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-216	N2-(3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-217	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-218	N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-219	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-220	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-221	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
I-222	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-223	N2-(3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-224	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-225	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-226	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N4-metil-2,4-pirimidinodiamina;
I-227	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonilmetil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-228	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-229	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-230	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (59, X = H);
I-231	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-232	N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-233	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-234	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-235	5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-236	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-237	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-238	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-239	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-240	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-241	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-242	Sal de sódio de 5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-243	Sal de sódio de N2-(3-acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-244	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-245	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-246	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-247	N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-248	N2-{3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-249	N2-{3-[N-N-Di-[(5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-250	N2-{3-[(N-5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-

Comp	Nome
	pirimidinodiamina;
I-251	N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-252	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (60);
I-253	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-254	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-255	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-256	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-257	N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-258	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-259	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-260	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-261	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-262	5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-263	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-264	5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-265	N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-266	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-267	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-268	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-269	5-fluoro-N2-(4-N-metilaminossulfonil)-3-metoxifenil-N4-(4-trifluorometóxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-270	5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(4-N-metilaminossulfonil)-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-271	N2-(5-N,N-Dietilaminossulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-272	5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
I-273	Sal de sódio de 5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
I-274	5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-275	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
I-276	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
I-277	N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (71);
I-278	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-279	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-280	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-281	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-282	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-283	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltizol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-284	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltizol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
I-285	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-1	N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-3-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
II-2	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
II-3	N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)óxi]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
II-4	N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-3-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
II-5	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
II-6	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-trifluorometilfenil}-2,4-pirimidinodiamina;
II-7	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
II-8	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
II-9	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
II-10	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
II-11	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-12	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-13	5-Fluoro-N2-[3-N-(metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-14	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-15	N2-[3,5-bis(Aminossulfonil)fenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-16	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-17	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-18	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
II-19	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-3-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
II-20	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-etilpirazol-5-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
II-21	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-5-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
II-22	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1H-pirazol-5-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
III-1	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-2	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-3	N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-4	N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-5	N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
III-6	N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina;
III-7	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-8	N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-9	N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-10	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-11	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
III-12	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidinodiamina;
III-13	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-14	N2-(3-aminossulfonilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-15	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-16	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-17	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-18	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-19	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-20	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-21	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-22	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-23	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
III-24	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
III-25	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
III-26	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
III-27	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina e pró-droga da mesma
III-28	N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina
III-29	Sal de sódio de N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina
III-30	N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina
III-31	N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(3-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina
III-32	N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
III-33	N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-34	N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-35	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-36	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-37	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-38	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-39	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-40	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-41	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-42	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-43	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-44	N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-45	N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-46	N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-47	N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminossulfonilfenil)- 2,4-pirimidinodiamina;
III-48	N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
III-49	N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
III-50	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N-4-[4(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-51	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-52	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-53	N4-{4-[2-(Aminocarbonilóxi)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-54	N4-{4-[2-(Aminocarbonilóxi)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-55	N4-{4-[2-(Aminocarbonilóxi)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-56	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-57	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-58	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-59	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-60	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-61	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-62	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-63	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-64	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
III-65	N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-66	N2-(3-Aminossulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-67	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-68	5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
III-69	Sal de sódio de 5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina;
III-70	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-71	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-72	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-73	Sal de cloridreto de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-74	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-75	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-76	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-77	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-78	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-79	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-80	Preparação de N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-81	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-82	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-83	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-84	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-85	Cloridreto de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina
III-86	Dicloridreto de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina
III-87	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-88	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-89	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-90	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-91	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-92	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-93	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-94	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-95	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-96	N2-4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
III-97	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-98	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-99	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-100	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-101	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-102	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-103	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-104	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-105	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilenooxifenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-106	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
III-107	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-108	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
III-109	N2-(3-Aminossulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2, 4-pirimidinodiamina;
III-110	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-111	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-112	N2-(3-Aminossulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
III-113	N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-114	N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-115	N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-116	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-117	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-118	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-119	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-120	N2-(3-Aminossulfonilfenil]-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-121	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadia;
III-122	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-123	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-124	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-125	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-126	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-127	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
III-128	Sal do ácido p-toluenossulfônico de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;

Comp	Nome
III-129	Sal do ácido metanossulfônico de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-1	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-2	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-3	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-4	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-5	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-6	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-7	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-8	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-9	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-10	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-11	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IV-12	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
V-1	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-2	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-3	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-4	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
V-5	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
V-6	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-7	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-8	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-9	(R/S)-N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-10	(R/S)-N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
V-11	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
V-12	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
V-13	N2-(3-Aminossulfonil4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
V-14	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
V-15	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
V-16	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetileno-benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
V-17	N-2-(3-aminossulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
V-18	N-2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
V-19	(4R)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina) ou (4S)-

Comp	Nome
	N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina)
VIII-1	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacarin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina; e
VIII-2	N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina.

Uma outra forma de realização da invenção fornece compostos selecionados do grupo que consiste de:

Comp.	Nome
VI-1	5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-2	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-3	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-4	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-5	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-6	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-7	N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminossulfonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-8	N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminossulfonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-9	N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminossulfonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-10	N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminossulfonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-11	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-12	N2-[3-(N-Acetil)aminossulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-13	N2-(3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-14	N2-(3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-15	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-16	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-17	N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-18	N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-19	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-20	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-21	N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-22	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-23	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-24	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-carboetóxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-25	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-carboetóxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-26	N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-27	2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-28	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidinodiamina;
VI-29	N2-(3-Aminossulfonil-4-metoxifenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-30	N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-31	N2-(3-Aminossulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-32	N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;

Comp.	Nome
VI-33	N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-34	N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-35	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-36	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-37	N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-38	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-39	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil-fenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-40	N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-41	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-42	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-43	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-44	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-45	N2-(3-Aminossulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-46	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-47	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-48	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-49	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilaminocarboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-50	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-51	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-52	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroximetilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-53	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-54	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-vinilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-55	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-56	5-Fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-57	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-58	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-59	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(prop-2-inilóxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-60	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-61	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(but-2-inilóxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-62	N2-[3-propionilaminossulfonil-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-63	N2-[3-Aminossulfonil-4-(2-propil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-64	N4-{4-[2-(Dimetilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;

Comp.	Nome
VI-65	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-66	Sal de sódio de N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina
VI-67	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[bis(prop-2-inil)amino]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-68	5-Fluoro-N2-(4-metil-3-metilaminossulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-69	5-Fluoro-N2-{[4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)aminossulfonil)]fenil}-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-70	N2-[3-Aminossulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-71	N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-72	N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-73	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-inilóxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
VI-74	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-inilóxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina;
VI-75	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-76	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-77	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-78	5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-79	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-80	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-81	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-82	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-83	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-84	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-85	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-86	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-87	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-88	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-89	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-90	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-91	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-92	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-93	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-94	N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-95	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;
VI-96	N2-(3-Butilaminossulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp.	Nome
VI-97	N2-(3-Butilaminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-98	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-99	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-100	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-101	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-102	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-103	N4-[4(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-104	Sal de sódio de N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VI-105	N4-(3,4-diclorofenil)-N4-metil-5-fluoro-N2-[3-(N,N-dietil)aminossulfonil-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-106	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metóxi-3-clorofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-107	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metóxi-3-clorofenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-108	N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-N2-(3-N,N-dietilaminossulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-109	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-110	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-111	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-112	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VI-113	N2,N4-Bis-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-114	N2,N4-Bis-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-115	N2,N4-Bis-(3-aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VI-116	N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazino-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-1	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-2	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-3	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-benzil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
VII-4	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
VII-5	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
VII-6	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metoxipirid-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-7	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-8	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-9	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (66);
VII-10	N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-11	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-12	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;

Comp.	Nome
VII-13	N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
VII-14	N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
VII-15	N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
VII-16	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetraidroisoquin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-17	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-18	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-19	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetraidroquin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-20	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetraidroquin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-21	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-diidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
VII-22	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-23	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-24	N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-25	N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-26	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-diidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
VII-27	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-diidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico;
VII-28	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-29	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-30	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-31	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-32	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-33	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-34	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-35	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-36	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-37	N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-38	N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-39	5-Amino-N2-(3-amionsulfonilfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-40	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-41	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-42	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;

Comp.	Nome
VII-43	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-44	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-45	N2-(3-Aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-46	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-47	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-48	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-49	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-50	5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-51	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-52	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-53	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-54	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-55	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-56	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-57	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-58	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-59	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-60	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-61	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-62	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-63	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
VII-64	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-65	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-66	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-67	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-68	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-69	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-70	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-71	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-72	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-73	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidróxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina
VII-74	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidróxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

Comp.	Nome
VII-75	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
VII-76	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
VII-77	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-78	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-79	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-80	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-81	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina;
VII-82	(1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
VII-83	(1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina; e
VIII-3	N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina.

Ainda um outro aspecto da invenção fornece compostos selecionados do grupo que consiste de:

Comp.	Nome
IX-1	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-2	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-3	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-4	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-5	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-6	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-7	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-8	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-9	N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-10	N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-11	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-12	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro- 2,4-pirimidinodiamina;
IX-13	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-14	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-15	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-16	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-17	N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazino-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-18	N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazino-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-19	N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperadino)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-20	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1-metil-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-21	N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-22	N2-(3-Aminossulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-23	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-24	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-25	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-26	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-27	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-28	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-29	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-30	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-31	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;

Comp.	Nome
IX-32	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-33	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-34	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-35	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-36	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-37	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-38	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-39	N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-40	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-41	N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-42	N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-43	N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-44	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il]fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
IX-45	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina
IX-46	N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina
IX-47	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina
IX-48	N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina
IX-49	N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina
IX-50	N4-(3,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-51	N4-(3,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-52	N4-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-53	N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metil)aminossulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
IX-54	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina;
X-1	6-carbonilmetóxi-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(3-N,N-dietilaminossulfonil-6-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina;
X-2	6-carbonilmetóxi-(3-N,N-dietilaminossulfonil-6-metoxifenil)-N4-[3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina; e
X-3	N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilindol-6-ilmetileno)-2,4-pirimidinodiamina.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma atividade de uma JAK cinase, compreendendo contatar *in vitro* uma JAK3 cinase com uma quantidade de um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma célula T mediada por doença autoimune, compreendendo administrar uma quantidade de um composto eficaz a um paciente sofrendo de uma tal doença autoimune para tratar a doença autoimune em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em ainda uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma célula T mediada por doença autoimune, compreendendo administrar uma quantidade de um composto eficaz a um paciente sofrendo de uma tal doença autoimune para tratar a doença autoimune em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) e o composto é administrado em combinação com, ou adjuntivamente a, um composto que inibe Syk cinase com um IC_{50} na faixa de 10 μM ou menos.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº

845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3). A rejeição pode ser rejeição aguda ou rejeição crônica. A rejeição também pode ser mediada por HVGR ou GVHR. Em certas formas de realização, o transplante de aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado e um pulmão. O composto, opcionalmente, pode ser administrado em combinação com, ou adjuntivamente a, um imunossupressor. Em certas formas de realização preferidas, o imunossupressor é selecionado de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, um inibidor de IMPDH, micofenolato, micofanolato mofetil, um anticorpo anti-Célula T e OKT3.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma reação de hipersensibilidade Tipo IV, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de um composto de eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3). Em uma forma de realização preferida, o composto é administrado antes da exposição a um alérgeno.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma cascata de transdução de sinal em que JAK3 cinase desempenha um papel, compreendendo contatar uma célula que expressa um receptor envolvido em uma tal cascata de sinalização com um composto em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma doença mediada por JAK cinase, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK cinase em que o

composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3). Em uma forma de realização preferida, a doença mediada por JAK é selecionada do grupo que consiste de HVGR, GVHR, rejeição aguda ao aloenxerto, e rejeição crônica ao aloenxerto.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece uma formulação farmacêutica compreendendo um composto selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) ou uma pró-droga do mesmo, e pelo menos um diluente, conservante, ou estabilizador farmaceuticamente aceitável, ou misturas do mesmo.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um kit compreendendo um composto selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) ou uma pró-droga do mesmo, acondicionamento e instruções para o uso. Em uma forma de realização preferida, o kit inclui uma formulação farmacêutica compreendendo um composto selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e os compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) ou uma pró-droga do mesmo, e pelo menos um diluente, conservante, ou estabilizador farmaceuticamente aceitável, ou misturas do mesmo, acondicionamento, e instruções para o uso.

IV. Descrição Detalhada

A. Visão geral

A invenção abrange compostos tendo fórmulas I a V e as composições e métodos usando estes compostos no tratamento de

condições em que a modulação da via de JAK ou inibição de JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis.

B. Definições

Como usado aqui, as definições seguintes devem referir-se a menos que de outro modo indicado.

"Alquila" refere-se a grupos hidrocarbila alifáticos saturados monovalentes tendo de 1 a 10 átomos de carbono e preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Este termo inclui, por via de exemplo, grupos hidrocarbila lineares e ramificados tais como metila (CH_3-), etila (CH_3CH_2-), n-propila ($CH_3CH_2CH_2$-), isopropila ($(CH_3)_2CH$-), n-butila ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), isobutila ($(CH_3)_2CHCH_2$-), sec-butila ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-), t-butila ($(CH_3)_3C$-), n-pentila ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-), e neopentila ($(CH_3)_3CCH_2$-).

"Alquila substituído" refere-se a um grupo alquila tendo de 1 a 5 hidrogênios substituídos com substituintes selecionados do grupo que consiste de alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonila, aminotiocarbonila, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonila, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, arila, arila substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxila, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)óxi, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, alquinila, alquinila substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, heteroarila, heteroarila substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heterocililtio,

heterociclíltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonila, sulfonilóxi, tioacila, tiol, alquiltio, alquiltio substituído, silila e trialquilsilila em que os ditos substituintes são definidos aqui. Em algumas formas de realização, o alquila tem 1 a 3 dos grupos anteriormente mencionados. Em outras formas de realização, o alquila tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados.

"Alquileno" refere-se a grupos hidrocarbila alifáticos saturados bivalentes preferivelmente tendo de 1 a 5 e mais preferivelmente 1 a 3 átomos de carbono que são de cadeia reta ou ramificada. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), n-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), iso-propileno ($-CH_2CH(CH_3)-$) ou ($-CH(CH_3)CH_2-$) e semelhantes.

"Alquileno substituído" refere-se a um grupo alquileno tendo de 1 a 3 hidrogênios substituídos com substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacila, arila, arila substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxila, nitro, carboxila, carboxil éster, cicloalquila, cicloalquila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído em que os ditos substituintes são definidos aqui. Em algumas formas de realização, o alquileno tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados.

"Alcóxi" refere-se aos grupos -O-alquila, -O-alquenila, e -O-alquinila, em que alquila, alquenila e alquinila são como definidos aqui.

"Alcóxi substituído" refere-se aos grupos -O-(alquila substituído), -O-(alquenila substituído), e -O-(alquinila substituído), em que alquila substituído, alquenila substituído, e alquinila substituído são como definidos aqui.

"Acila" refere-se aos grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)- substituído, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- substituído, alquinil-C(O)-, alquinil-C(O)- substituído, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-substituído, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)- substituído, aril-C(O)-, aril-C(O)- substituído, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)-substituído, heterocíclico-C(O)-, e heterocíclico substituído-C(O)-, em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui. Acila inclui o grupo "acetila" $CH_3C(O)$-.

"Acilamino" refere-se aos grupos -$NR^{20}C(O)$alquila, -$NR^{20}C(O)$alquila substituído, -$NR^{20}C(O)$cicloalquila, -$NR^{20}C(O)$cicloalquila substituído, -$NR^{20}C(O)$cicloalquenila, -$NR^{20}C(O)$cicloalquenila substituído, -$NR^{20}C(O)$alquenila, -$NR^{20}C(O)$alquenila substituído, -$NR^{20}C(O)$alquinila, -$NR^{20}C(O)$alquinila substituído, -$NR^{20}C(O)$arila, -$NR^{20}C(O)$arila substituído, -$NR^{20}C(O)$heteroarila, -$NR^{20}C(O)$heteroarila substituído, -$NR^{20}C(O)$heterocíclico, e -$NR^{20}C(O)$heterocíclico substituído em que R^{20} é hidrogênio ou alquila e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aciloxi" refere-se aos grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- substituído, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- substituído, alquinil-C(O)O-, alquinil-C(O)O- substituído, aril-C(O)O-, aril-C(O)O-substituído, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- substituído, cicloalquenil-C(O)O-, cicloalquenil-C(O)O- substituído,

heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- substituído, heterocíclico-C(O)O-, e heterocíclico substituído-C(O)O- em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Amino" refere-se ao grupo $-NH_2$.

"Amino substituído" refere-se ao grupo $-NR^{21}R^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, $-SO_2$-alquila, $-SO_2$-alquila substituído, $-SO_2$-alquenila, $-SO_2$-alquenila substituído, $-SO_2$-cicloalquila, $-SO_2$-cicloalquila substituído, $-SO_2$-cicloalquenila, $-SO_2$-cicloalquenila substituído, $-SO_2$-arila, $-SO_2$-arila substituído, $-SO_2$-heteroarila, $-SO_2$-heteroarila substituído, $-SO_2$-heterocíclico, e $-SO_2$-heterocíclico substituído e em que R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos, juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, contanto que R^{21} e R^{22} não sejam ambos hidrogênio, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui. Quando R^{21} é hidrogênio e R^{22} é alquila, o grupo amino substituído é algumas vezes referido aqui como "alquilamino." Quando R^{21} e R^{22} são alquila, o grupo amino substituído é algumas vezes referido aqui como "dialquilamino." Quando referindo a um monoamino substituído, é

significado que R^{21} ou R^{22} é hidrogênio mas não ambos. Quando referindo-se a um diamino substituído, é significado que nenhum de R^{21} ou R^{22} é hidrogênio.

"Aminoacila" refere-se ao grupo $-C(O)NR^{21}R^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminotiocarbonila" refere-se ao grupo $-C(S)NR^{21}R^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminocarbonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$ onde R^{20} é hidrogênio ou alquila e R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminotiocarbonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{20}C(S)NR^{21}R^{22}$ onde R^{20} é hidrogênio ou alquila e R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminoacilóxi" refere-se ao grupo $-O-C(O)NR^{21}R^{22}$ onde

54

R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminossulfonila" refere-se ao grupo $-SO_2NR^{21}R^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminossulfoniloxi" refere-se ao grupo $-O-SO_2NR^{21}R^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído,

cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Aminossulfonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$ onde R^{20} é hidrogênio ou alquila e R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Sulfonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{21}SO_2R^{22}$ onde R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído,

heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com os átomos ligados a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Amidino" refere-se ao grupo $-C(=NR^{20})R^{21}R^{22}$ onde R^{20}, R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, arila, arila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e onde R^{21} e R^{22} são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Arila" ou "Ar" refere-se a um grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono tendo um único anel (por exemplo, fenila) ou anéis condensados múltiplos (por exemplo, naftila ou antrila) que anéis condensados podem ou não podem ser aromáticos (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno, e semelhantes) contanto que o ponto de ligação seja em um átomo de carbono aromático. Alguns exemplos representativos incluem 1H-indenila, 2,3-diidro-1H-indenila (indanila), 1,2-diidronaftalenila (tetralenila), 1,4-diidronaftalenila

(tetralenila), 1,2,3,4-tetraidronaftalenila (tetralinila), 9,10-diidrofenantrenila, 9H-fluorenila, 4a,10-diidroantracenila, 4a,9,9a,10-tetraidroantracenila, fenantrenila, antracenila, fenalenila, etc. Grupos arila preferidos incluem fenila e naftila.

"Arila substituído" refere-se a grupos arila tendo 1 a 5 hidrogênios substituídos com substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonila, aminotiocarbonila, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonila, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, arila, arila substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxila, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, heteroarila, heteroarila substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclíloxi, heterociclíloxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonila, sulfoniloxi, tioacila, tiol, alquiltio, e alquiltio substituído, em que os ditos substituintes são definidos aqui. Em algumas formas de realização, o arila tem 1 a 3 dos grupos anteriormente mencionados. Em outras formas de realização, o arila tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados. Em algumas formas de realização, grupo arila tendo anéis condensados múltiplos (por exemplo, naftila ou antrila) que anéis condensados podem ou não podem ser aromáticos (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno, e

semelhantes), o anel condensado não aromático pode ser opcionalmente substituído com oxo além dos substituintes definidos acima.

"Arilóxi" refere-se ao grupo -O-arila, onde arila é como definido aqui, que inclui, por via de exemplo, fenóxi, naftóxi, e semelhantes.

"Arilóxi substituído" refere-se ao grupo -O-(arila substituído) onde arila substituído é como definido aqui.

"Ariltio" refere-se ao grupo -S-arila, onde arila é como definido aqui.

"Ariltio substituído" refere-se ao grupo -S-(arila substituído), onde arila substituído é como definido aqui.

"Alquenila" refere-se a grupos hidrocarbila insaturados monovalentes tendo de 2 a 6 átomos de carbono e preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1 a 2 sítios de insaturação. Tais grupos são exemplificados por vinila, alila, but-3-en-1-ila, e semelhantes.

"Alquenila substituído" refere-se a grupos alquenila tendo de 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste de alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminocarbonila, aminotiocarbonila, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilóxi, aminossulfonila, aminossulfonilóxi, aminossulfonilamino, amidino, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxila, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)óxi, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquilóxi, cicloalquilóxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, cicloalquenilóxi, cicloalquenilóxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, heteroarila, heteroarila substituído,

heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonila, sulfoniloxi, tioacila, tiol, alquiltio, e alquiltio substituído, em que os ditos substituintes são definidos aqui e com a condição que qualquer substituição de hidróxi não é ligada a um átomo de carbono de vinila (insaturado). Em algumas formas de realização, o alquenila tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados.

"Alquenileno" refere-se a grupos hidrocarbila insaturados bivalentes tendo de 2 a 10 átomos de carbono e preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1 a 2 sítios de insaturação de vinila (ligação dupla). O termo "alquenileno" abrange qualquer e todas as combinações de isômeros cis e trans que surgem da presença de insaturação.

"Alquenileno substituído" refere-se a grupo alquenileno bivalente tendo de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, amino, amino substituído, aminoacila, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, halogênio, hidroxila, nitro, carboxila, ésteres carboxílicos, cicloalquila, cicloalquila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído contanto que qualquer substituição de hidroxila não seja em um átomo de carbono de vinila. Em algumas formas de realização, o alquenileno tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados.

"Alquinila" refere-se a grupos hidrocarbila insaturados monovalentes tendo de 2 a 6 átomos de carbono e preferivelmente 2 a 3 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1 a 2 sítios de insaturação de ligação tripla.

"Alquinila substituído" refere-se a grupos alquinila tendo

de 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste de alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonila, aminotiocarbonila, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonila, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, arila, arila substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxila, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)óxi, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, heteroarila, heteroarila substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclíloxi, heterociclíloxi substituído, heterociclíltio, heterociclíltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonila, sulfoniloxi, tioacila, tiol, alquiltio, e alquiltio substituído, em que os ditos substituintes são definidos aqui e com a condição que qualquer substituição de hidróxi não seja ligada a um átomo de carbono acetilênico. Em algumas formas de realização, o alquinila tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados.

"Carboxila" ou "carbóxi" refere-se a -COOH ou sais destes.

"Carboxil éster" ou "carbóxi éster" refere-se aos grupos -C(O)O-alquila, -C(O)O-alquila substituído, -C(O)O-alquenila, -C(O)O-alquenila substituído, -C(O)O-alquinila, -C(O)O-alquinila substituído, -C(O)O-arila, -C(O)O-arila substituído, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-cicloalquila substituído, -C(O)O-cicloalquenila, -C(O)O-cicloalquenila substituído, -C(O)O-heteroarila, -C(O)O-heteroarila substituído, -C(O)O-heterocíclico, e -C(O)O-heterocíclico substituído em que alquila, alquila substituído,

alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"(Carboxil éster)amino" refere-se ao grupo -NR-C(O)O-alquila, -NR-C(O)O-alquila substituído, -NR-C(O)O-alquenila, -NR-C(O)O-alquenila substituído, -NR-C(O)O-alquinila, -NR-C(O)O-alquinila substituído, -NR-C(O)O-arila, -NR-C(O)O-arila substituído, -NR-C(O)O-cicloalquila, -NR-C(O)O-cicloalquila substituído, -NR-C(O)O-cicloalquenila, -NR-C(O)O-cicloalquenila substituído, -NR-C(O)O-heteroarila, -NR-C(O)O-heteroarila substituído, -NR-C(O)O-heterocíclico, e -NR-C(O)O-heterocíclico substituído em que R é alquila ou hidrogênio e alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"(Carboxil éster)óxi" refere-se ao grupo -O-C(O)O-alquila, -O-C(O)O-alquila substituído, -O-C(O)O-alquenila, -O-C(O)O-alquenila substituído, -O-C(O)O-alquinila, -O-C(O)O-alquinila substituído, -O-C(O)O-arila, -O-C(O)O-arila substituído, -O-C(O)O-cicloalquila, -O-C(O)O-cicloalquila substituído, -O-C(O)O-cicloalquenila, -O-C(O)O-cicloalquenila substituído, -O-C(O)O-heteroarila, -O-C(O)O-heteroarila substituído, -O-C(O)O-heterocíclico, e -O-C(O)O-heterocíclico substituído em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído,

heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Éster de carbonato" refere-se aos grupos -OC(O)O-alquila, -OC(O)O- alquila substituído, -OC(O)O-alquenila, -OC(O)O-alquenila substituído, -OC(O)O-alquinila, -OC(O)O-alquinila substituído, -OC(O)O-arila, -OC(O)O-arila substituído, -OC(O)O-cicloalquila, -OC(O)O-cicloalquila substituído, -OC(O)O-cicloalquenila, -OC(O)O-cicloalquenila substituído, -OC(O)O-heteroarila, -OC(O)O-heteroarila substituído, -OC(O)O-heterocíclico, e -OC(O)O-heterocíclico substituído em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Ciano" refere-se ao grupo -CN.

"Cicloalquila" refere-se a grupos alquila cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono tendo anéis cíclicos únicos ou múltiplos incluindo sistemas de anel fundido, ligado em ponte, e espiro. Exemplos de grupos cicloalquila adequados incluem, por exemplo, adamantila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclooctila e semelhantes.

"Cicloalquenila" refere-se a grupos alquila cíclicos não aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono tendo anéis cíclicos únicos ou múltiplos e tendo pelo menos uma insaturação de anel >C = C< e preferivelmente de 1 a 2 sítios de insaturação de anel >C = C<.

"Cicloalquila substituído" e "cicloalquenila substituído" referem-se a um grupo cicloalquila ou cicloalquenila tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, tioxo, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acila, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonila, aminotiocarbonila,

aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilóxi, aminossulfonila, aminossulfonilóxi, aminossulfonilamino, amidino, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxila, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)óxi, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquilóxi, cicloalquilóxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, cicloalquenilóxi, cicloalquenilóxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonila, sulfonilóxi, tioacila, tiol, alquiltio, e alquiltio substituído, em que os ditos substituintes são definidos aqui. Em algumas formas de realização, o cicloalquila ou cicloalquenila tem 1 a 3 dos grupos anteriormente mencionados.

"Cicloalcóxi" refere-se a -O-cicloalquila.

"Cicloalcóxi substituído" refere-se a -O-(cicloalquila substituído).

"Cicloalquiltio" refere-se a -S-cicloalquila.

"Cicloalquiltio substituído" refere-se a -S-(cicloalquila substituído).

"Cicloalquenilóxi" refere-se a -O-cicloalquenila.

"Cicloalquenilóxi substituído" refere-se a -O-(cicloalquenila substituído).

"Cicloalqueniltio" refere-se a -S-cicloalquenila.

"Cicloalqueniltio substituído" refere-se a -S-(cicloalquenila substituído).

"Guanidino" refere-se ao grupo $-NHC(=NH)NH_2$.

"Guanidino substituído" refere-se a -NRC(=NR)N(R)$_2$ onde cada R é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído e dois grupos R ligados a um átomo de nitrogênio guanidino comum são opcionalmente unidos juntamente com o nitrogênio ligado a estes para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, contanto que pelo menos um R não é hidrogênio, e em que os ditos substituintes são como definidos aqui.

"Halo" ou "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo e preferivelmente é flúor ou cloro.

"Hidróxi" ou "hidroxila" refere-se ao grupo -OH.

"Heteroarila" refere-se a um grupo aromático de 5 a 15 átomos no anel incluindo 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Tais grupos heteroarila podem ter um único anel (por exemplo, piridinila ou furila) ou anéis condensados múltiplos (por exemplo, indolizinila ou benzotienila) em que os anéis condensados podem ou não podem ser aromáticos e/ou conter um heteroátomo contanto que o ponto de ligação seja através de um átomo do grupo heteroarila aromático. Em uma forma de realização, o nitrogênio e/ou o(s) átomo(s) do anel de enxofre do grupo heteroarila são opcionalmente oxidados para levar em consideração as porções de N-óxido (N→O), sulfinila, ou sulfonila. Em formas de realização preferidas, o grupo heteroarila é um heteroarila de 5 a 14 membros, com heteroarila de 5 a 10 membros sendo particularmente preferido. Heteroarilas preferidos incluem piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridizinila, triazina, pirrolila, indolila, tiofenila, e furanila.

"Heteroarila substituído" refere-se a grupos heteroarila que são substituídos com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que

consiste do mesmo grupo de substituintes definidos para arila substituído. Em algumas formas de realização, o heteroarila tem 1 a 3 dos grupos anteriormente mencionados. Em outras formas de realização, o heteroarila tem 1 a 2 dos grupos anteriormente mencionados. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarila tendo anéis condensados múltiplos que anéis condensados podem ou não podem ser aromático, o anel condensado não aromático pode ser opcionalmente substituído com oxo além do mesmo grupo de substituintes definidos para arila substituído.

"Heteroarilóxi" refere-se a -O-heteroarila.

"Heteroarilóxi substituído" refere-se ao grupo -O-(heteroarila substituído).

"Heteroariltio" refere-se ao grupo -S-heteroarila.

"Heteroariltio substituído" refere-se ao grupo -S-(heteroarila substituído).

"Heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterocicloalquila" ou "heterociclila" refere-se a um grupo saturado ou insaturado tendo um único anel ou anéis condensados múltiplos, incluindo sistemas de anel fundido, ligado em ponte e espiro, de 1 a 10 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste de nitrogênio, enxofre ou oxigênio dentro do anel em que, em sistemas de anel fundido, um ou mais anéis podem ser cicloalquila, arila ou heteroarila contanto que o ponto de ligação seja através do anel não aromático. Em uma forma de realização, o(s) átomo(s) de nitrogênio e/ou enxofre do grupo heterocíclico são opcionalmente oxidados para levar em consideração as porções de N-óxido, sulfinila, sulfonila.

"Heterocíclico substituído" ou "heterocicloalquila substituído" ou "heterociclila substituído" refere-se a grupos heterociclila que são substituídos com 1 a 5 dos mesmos substituintes como definidos para cicloalquila substituído. Em algumas formas de realização, o

heterociclila tem 1 a 3 dos grupos anteriormente mencionados.

"Heterocicliloxi" refere-se ao grupo -O-heterocicila.

"Heterocicliloxi substituído" refere-se ao grupo -O-(heterocicila substituído).

"Heterociclitio" refere-se ao grupo -S-heterocicila.

"Heterociclitio substituído" refere-se ao grupo -S-(heterocicila substituído).

Exemplos de heterociclo e heteroarilas incluem, mas não são limitados a, acridina, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, diidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinila, tiomorfolinila (também referido como tiamorfolinila), 1,1-dioxotiomorfolinila, piperidinila, pirrolidina, tetraidrofuranila, e semelhantes.

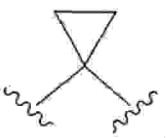
Grupos heteroarila típicos incluem, mas não são limitados a, grupos derivados de acridina, azetidina, benzimidazol, benzisoxazol, benzo[b]tiofeno, benzodiaxol, benzodioxano, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoxazina, benzoxazol, benzoxazolina, carbazol, carbolina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, diidroindol, 1,1-dioxotiomorfolinila, furano, imidazol, imidazolidina, imidazolina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, morfolinila, naftilpiridina, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina,

ftalazina, ftalimida, piperazina, piperidina, pteridina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidona, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno, tetraidrofuranila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiazolidina, tiomorfolinila (também referido como tiamorfolinila), tiofeno, triazol, xanteno, e semelhantes, assim como os vários hidroisômeros destes.

"Nitro" refere-se ao grupo $-NO_2$.

"Oxo" refere-se ao átomo (=O).

"Espirocicloalquila" refere-se a grupos cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono tendo um anel cicloalquila com uma união espiro (a união formada por uma ponte de alquileno ou alquileno substituído em que ambas extremidades são ligadas a um único átomo em uma cadeia ou parte de um outro sistema de anel) como exemplificado pela estrutura seguinte:



"Sulfonila" refere-se ao grupo $-SO_2$-alquila, $-SO_2$-alquila substituído, $-SO_2$-alquenila, $-SO_2$-alquenila substituído, $-SO_2$-cicloalquila, $-SO_2$-cicloalquila substituído, $-SO_2$-cicloalquenila, $-SO_2$- cicloalquenila substituído, $-SO_2$-arila, $-SO_2$-arila substituído, $-SO_2$-heteroarila, $-SO_2$-heteroarila substituído, $-SO_2$-heterocíclico, $-SO_2$-heterocíclico substituído, em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui. Sulfonila inclui grupos tais como metil-SO_2-, fenil-SO_2-, e 4-metilfenil-SO_2-.

"Sulfonilóxi" refere-se ao grupo $-OSO_2$-alquila, $-OSO_2$-

alquila substituído, -OSO_2-alquenila, -OSO_2-alquenila substituído, -OSO_2-cicloalquila, -OSO_2-cicloalquila substituído, -OSO_2-cicloalquenila, -OSO_2- cicloalquenila substituído, -OSO_2-arila, -OSO_2-arila substituído, -OSO_2-heteroarila, -OSO_2-heteroarila substituído, -OSO_2-heterocíclico, -OSO_2-heterocíclico substituído, em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Tioacila" refere-se aos grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, alquil-C(S)- substituído, alquenil-C(S)-, alquenil-C(S)- substituído, alquinil-C(S)-, alquinil-C(S)- substituído, cicloalquil-C(S)-, cicloalquil-C(S)- substituído, cicloalquenil-C(S)-, cicloalquenil-C(S)- substituído, aril-C(S)-, aril-C(S)- substituído, heteroaril-C(S)-, heteroaril-C(S)- substituído, heterocíclico-C(S)-, e heterocíclico-C(S)- substituído, em que alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos aqui.

"Tiol" refere-se ao grupo -SH.

"Tioxo" refere-se ao átomo (=S).

"Alquiltio" refere-se ao grupo -S-alquila em que alquila é como definido aqui.

"Sililа" refere-se ao grupo -SiH_3. "Trialquilsililа" refere-se ao grupo -SiR_3, em que cada R é independentemente alquila ou alquila substituído.

"Alquiltio substituído" refere-se ao grupo -S-(alquila substituído) em que alquila substituído é como definido aqui.

"Estereoisômero" ou "estereoisômeros" referem-se a compostos que diferem na quiralidade de um ou mais estereocentros. Estereoisômeros incluem enântiomeros e diastereômeros.

"Tautômero" refere-se às formas alternativas de uma molécula que difere na posição de um próton, tal como tautômeros de enol-ceto e imina-enamina, ou às formas tautoméricas de grupos heteroarila contendo um átomo no anel ligado tanto a uma porção -NH- do anel quanto a uma porção =N- do anel tal como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, triazóis, e tetrazóis.

"Paciente" refere-se a animais humanos e não humanos.

"Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto, que sais estes são derivados de uma variedade de contra-íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, apenas por via de exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e semelhantes; e quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridreto, bromidreto, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e semelhantes.

"Pró-droga" refere-se a um derivado de um composto de 2,4-pirimidinodiamina ativo (medicamento) que pode requerer uma transformação sob as condições de uso, tal como dentro do corpo, para liberar o medicamento de 2,4-pirimidinodiamina ativo. Pró-drogas são freqüentemente, mas não necessariamente, farmacologicamente inativos até serem convertidos no medicamento ativo. Acredita-se que as pró-drogas sejam tipicamente obtidas mascarando-se um ou mais grupos funcionais em um medicamento de 2,4-pirimidinodiamina ativo em parte necessário para atividade com um pró grupo (definido abaixo) para formar uma pró porção que sofre uma transformação, tal como clivagem, sob as condições específicas de uso para liberar o grupo funcional, e

conseqüentemente o medicamento de 2,4-pirimidinodiamina ativo. A clivagem da pró porção pode proceder espontaneamente, tal como por via de uma reação de hidrólise, ou ela pode ser catalisada ou induzida por um outro agente, tal como por uma enzima, por luz, por ácido ou base, ou por uma mudança ou exposição a um parâmetro físico ou ambiental, tal como uma mudança de temperatura. O agente pode ser endógeno às condições de uso, tal como uma enzima presente nas células a que a pró-droga é administrada ou as condições ácidas do estômago, ou ele pode ser fornecido exogenamente.

"Pró grupo" refere-se a um tipo de grupo de proteção que, quando usado para mascarar um grupo funcional dentro de um medicamento de 2,4-pirimidinodiamina ativo para formar uma pró porção, converte o medicamento em uma pró-droga. Pró grupos são tipicamente ligados ao grupo funcional do medicamento por intermédio de ligações que são cliváveis sob condições específicas de uso. Assim, um pró grupo é aquela porção de uma pró porção que cliva para liberar o grupo funcional sob as condições específicas de uso. Como um exemplo específico, uma pró porção de amida da fórmula $-NH-C(O)CH_3$ compreende o pró grupo $-C(O)CH_3$. Ainda mais especificamente, um ou mais grupos sulfonamida de um composto de 2,4-pirimidinodiamina da invenção protegido por um grupo acila para $-SO_2N(H)C(O)CH_3$ e semelhantes.

"Quantidade farmaceuticamente eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto suficiente para tratar um distúrbio ou doença específica ou um ou mais de seus sintomas e/ou para prevenir a ocorrência da doença ou distúrbio. Em referência aos distúrbios proliferativos tumorigênicos, uma quantidade farmacêutica ou terapeuticamente eficaz compreende uma quantidade suficiente para, entre outras coisas, fazer com que o tumor encolha ou

diminuir a taxa de crescimento do tumor.

"Solvato" refere-se a um composto formado pela combinação de moléculas solventes com moléculas ou íons do soluto. O solvente pode ser um composto orgânico ou um inorgânico. Alguns exemplos de solventes incluem mas não são limitados a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano, dimetilsulfóxido, água, etc.

A menos que indicado de outro modo, a nomenclatura de substituintes que não são explicitamente definidos aqui são alcançados nomeando-se a porção terminal da funcionalidade seguido pela funcionalidade adjacente voltada para o ponto da ligação. Por exemplo, o "arilalquiloxicarbonila" substituinte refere-se ao grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

É entendido que em todos os grupos substituídos definidos acima, polímeros alcançados definindo-se substituintes com outros substituintes para eles mesmos (por exemplo, arila substituído tendo um grupo arila substituído como um substituinte que é por si só substituído com um grupo arila substituído, que é substituído ainda por um grupo arila substituído etc.) não são intencionados para a inclusão aqui. Em tais casos, o número máximo de tais substituições é três. Por exemplo, substituições seriais de grupos arila substituídos são limitadas a -arila substituído-(arila substituído)-arila substituído.

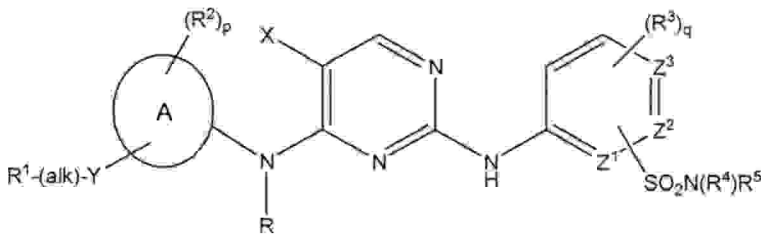
Similarmente, é entendido que as definições acima não são intencionadas a incluir padrões de substituição não permissíveis (por exemplo, metila substituído com 5 grupos fluoro). Tais padrões de substituição não permissíveis são facilmente reconhecidos por uma pessoa tendo habilidade comum na técnica.

C. Compostos da invenção

Esta invenção fornece novos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos, pró-drogas dos compostos, métodos

de fabricar os compostos e métodos de uso destes compostos no tratamento de condições em que o alvejamento da via de JAK ou inibição de JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis. Estas condições incluem, mas não são limitadas a, doenças e distúrbios debilitantes e fatais que afetam tanto crianças quanto adultos, por exemplo, doenças oncológicas, tais como leucemia, incluindo por exemplo, leucemia na infância, linfoma, condições autoimunes, tais como rejeição ao transplante, e as outras condições descritas aqui. Dada a severidade do sofrimento causado por estas condições, é vital que novos tratamentos sejam desenvolvidos para tratar estas condições.

Em uma forma de realização, a presente invenção fornece um composto da fórmula I, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



I

em que

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

R é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila e cicloalquila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

Y é selecionado do grupo que consiste de uma ligação, -NR^7-,

-C(O)NR^7-, -NR^{7}C(O)-, -NR^{7}C(O)O-, -OC(O)NR^7-, -NR^{7}C(O)NR^7-, oxigênio e enxofre, onde R^7 é independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituído;

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada, em que quando cada alk e Y são uma ligação então R^1 é ligado ao anel A por uma única ligação covalente;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoaciloxi, e aminocarbonilamino; ou

R^1-alk-Y- é R^{10}-C(O)-S-alk-C(O)-, em que alk é como definido aqui e R^{10} é alquila ou alquila substituído; ou

R^1-alk-Y- é R^{11}R^{12}NS(O)$_2$-, em que R^{11} e R^{12} independentemente são alquila ou alquila substituído;

p é 0, 1, 2 ou 3 quando o anel A é um único anel ou p é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 quando o anel A compreende anéis múltiplos;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoaciloxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro, e halo, ou dois de R^2 no mesmo carbono formam um oxo (=O);

cada Z^1, Z^2, e Z^3 independentemente é carbono ou nitrogênio, em que se Z^1 for nitrogênio então Z^2 e Z^3 são carbono, se Z^2 for nitrogênio então Z^1 e Z^3 são carbono, e se Z^3 for nitrogênio então Z^1 e Z^2 são carbono, em que se Z^1, Z^2, ou Z^3 for nitrogênio então SO$_2$R^{4}R^5 não é ligado ao

74

nitrogênio;

q é 0, 1, 2 ou 3;

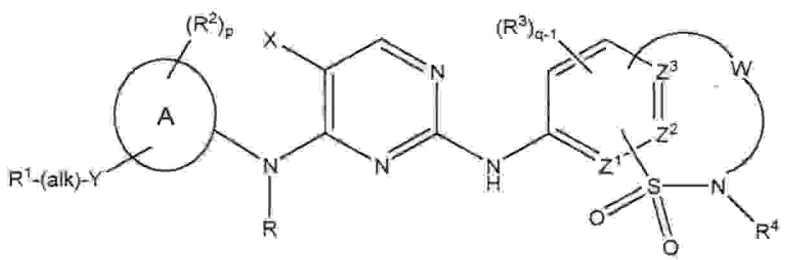
cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

quando q é 1, 2 ou 3, R^5 pode ser unido com um grupo R^3 ligado em alfa a este, para formar um anel fundido como ilustrado na fórmula II:



II

em que W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação;

contanto que:

quando alk é uma ligação e Y é uma ligação, então R^1 não é ciano, carboxila, carboxil éster, ou aminoacarbonilamino;

quando alk é $-CH_2-$, Y é oxigênio e R^1 é fenila, o anel A não é cicloalquila;

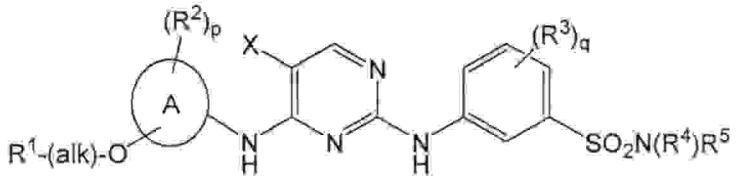
quando alk é uma ligação, Y é uma ligação, anel A é fenila, então R^1 não é heterocíclico, heterocíclico substituído ou aminoacilóxi;

quando Y ou R^1-alk-Y- levam em consideração a ligação direta de $-NR^7C(O)O-$ ou $-NR^7C(O)NR^7-$ ao anel A, então R^7 é hidrogênio; e

quando Y é $-C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)-$, $-OC(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)O-$ ou $-NR^7C(O)NR^7-$ e alk é uma ligação, então R^1 não é acila, acilamino, aminoacila ou aminocarbonilamino.

Quando R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, $Mg^{2}+$, e Ba^{2+}, o nitrogênio da sulfonamida carregaria uma carga negativa, mas o contra-íon seria associado com dois íons moleculares precursores, ou alternativamente, poderia haver um outro grupo no anel que pode fornecer um outro ânion. Por exemplo, um cloreto ou ânions similares podem ser usados para satisfazer a carga do metal bivalente (tal como $Mg^{++}Cl^-$ etc.).

Certas formas de realização da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IA

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

R é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila e cicloalquila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoacilóxi, e aminocarbonilamino;

p é 0, 1, 2 ou 3 quando o anel A é um único anel ou p é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 quando o anel A compreende anéis múltiplos;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

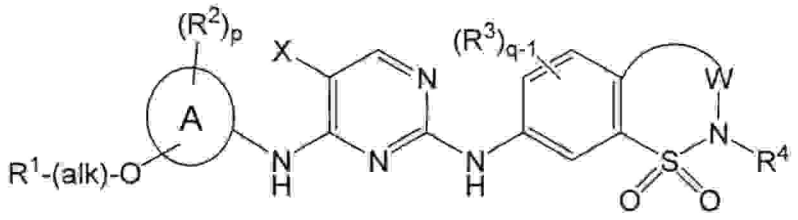
R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é

um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

quando q é 1, 2 ou 3, R^5 pode ser unido com um grupo R^3 ligado em alfa a este, para formar um anel fundido como ilustrado na fórmula IIA:

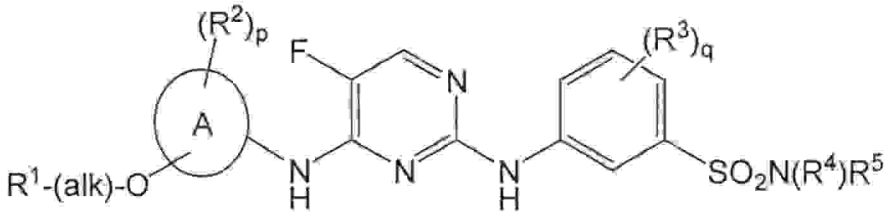


IIA

em que W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação.

Preferivelmente o anel A é fenila.

Outras formas de realização incluem compostos tendo a estrutura da fórmula IB, e pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IB

em que:

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoacilóxi, e aminocarbonilamino;

p é 0, 1, 2 ou 3 quando o anel A é um único anel ou p é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 quando o anel A compreende anéis múltiplos;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

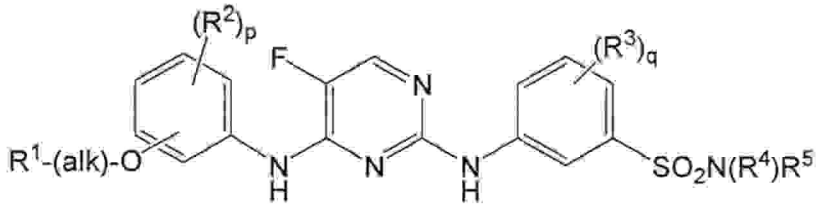
q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IC, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IC

em que:

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoacilóxi, e aminocarbonilamino;

p é 0, 1, 2 ou 3 quando o anel A é um único anel ou p é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 quando o anel A compreende anéis múltiplos;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

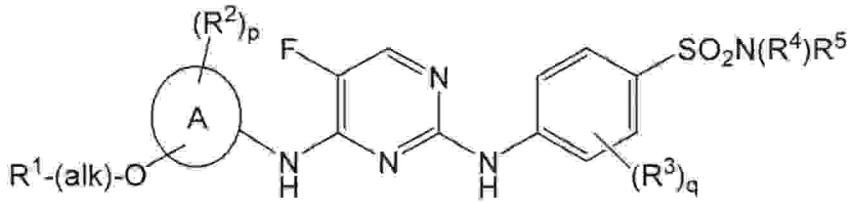
cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído,

cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Outras formas de realização incluem compostos tendo a estrutura da fórmula ID, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



ID

em que:

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoacilóxi, e aminocarbonilamino;

p é 0, 1, 2 ou 3 quando o anel A é um único anel ou p é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 quando o anel A compreende anéis múltiplos;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que

consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro, e halo, ou dois de R^2 no mesmo *carno* formam um oxo (=O);

q é 0, 1, 2 ou 3;

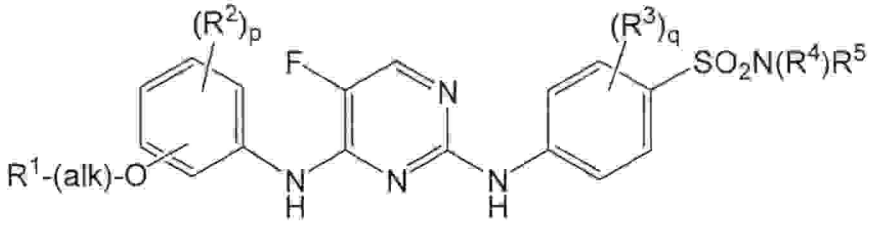
cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^{2+}, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IE, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IE

em que:

alk é uma ligação ou um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de ciano, acilamino, aminoacila, arila, arila substituído, carboxila, carboxil éster, éster oxi carboxílico, heteroarila, heteroarila substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, acila, aminoacilóxi, e aminocarbonilamino;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro, e halo, ou dois de R^2 no mesmo *carno* formam um oxo (=O);

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

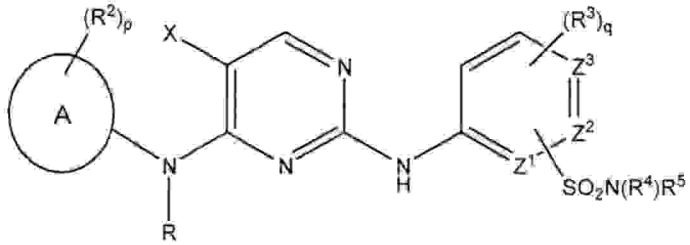
R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes,

formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula III, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



III

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

R é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila e cicloalquila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, sulfonila, oxo, nitro e halo;

cada Z^1, Z^2, e Z^3 independentemente é carbono ou nitrogênio,

em que se Z^1 for nitrogênio então Z^2 e Z^3 são carbono, se Z^2 for nitrogênio então Z^1 e Z^3 são carbono, e se Z^3 for nitrogênio então Z^1 e Z^2 são carbono, em que se Z^1, Z^2, ou Z^3 for nitrogênio então $SO_2R^4R^5$ não é ligado ao nitrogênio;

q é 0, 1, 2 ou 3;

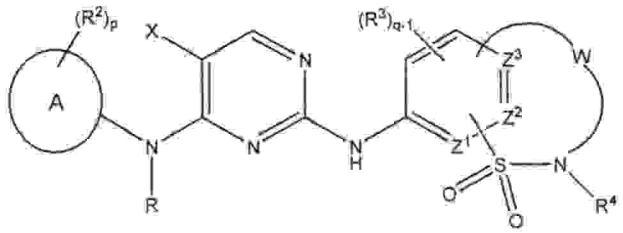
cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

quando q é 1, 2 ou 3, R^5 pode ser unido com uma R^3 grupo ligado em alfa a este, para formar um anel fundido como ilustrado na fórmula IV:



IV

em que W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8 é

selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação;

contanto que:

se p = 0, então X não é bromo;

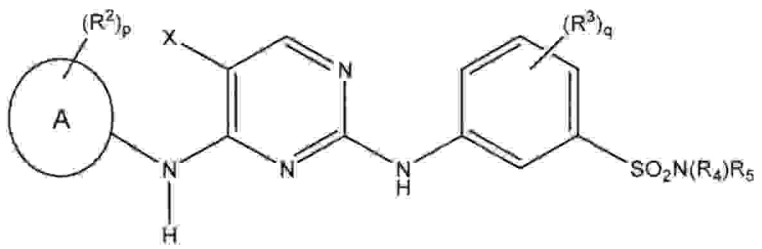
se o anel A for cicloalquila, então X não é bromo;

se p = 2 e cada um de R^2 for metóxi, halo, trialometila ou trialometóxi, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila;

se p = 2 e R^2 for fluoro e metila, então R não é alquenila substituído; e

se o anel A for fenila, p = 1 e R^2 é cloro, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IIIA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IIIA

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que

consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IIIA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

X é fluoro ou metila; e

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, substituído alquila e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IIIA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:

anel A é fenila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

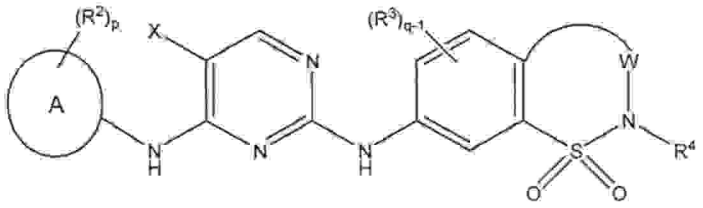
cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

X é fluoro ou metila; e

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, substituído alquila e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IVA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IVA

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila,

carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, sulfonila, oxo, nitro e halo;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de SO^2NR^4 é N^-; ou

R^4 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de SO_2NR^4 é N^-;

q-1 é 0, 1 ou 2; e

W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8

é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação;

contanto que:

se p = 0, então X não é bromo;

se o anel A for cicloalquila, então X não é bromo;

se p = 2 e cada um de R^2 for metóxi, halo, trialometila ou trialometóxi, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila;

se p = 2 e R^2 for fluoro e metila, então R não é alquenila substituído; e

se o anel A for fenila, p = 1 e R^2 é cloro, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IVA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

anel A é fenila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, sulfonila, oxo, nitro e halo;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que

consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de SO^2NR^4 é N^-; ou

R^4 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de SO_2NR^4 é N^-;

q-1 é 0, 1 ou 2; e

W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com uma porção selecionada de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, C(O), ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação;

contanto que:

se p = 0, então X não é bromo;

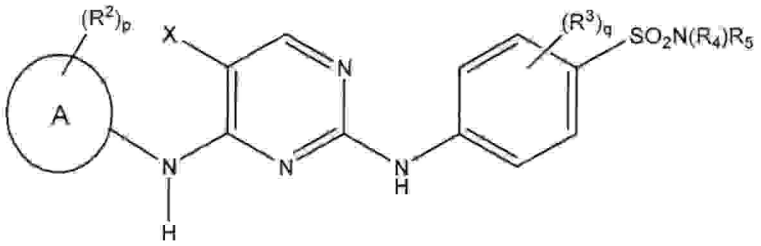
se o anel A for cicloalquila, então X não é bromo;

se p = 2 e cada um de R^2 for metóxi, halo, trialometila ou trialometóxi, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila;

se p = 2 e R^2 for fluoro e metila, então R não é alquenila substituído; e

se o anel A for fenila, p = 1 e R^2 é cloro, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e um metila.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IIIB, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



IIIB

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou

$^{+}N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IIIB, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:

X é fluoro ou metila;

o anel A é selecionado do grupo que consiste de arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterocíclico, em que o anel A não é indolila ou benzimidazolila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, substituído alquila e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula IIIB, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:

X é fluoro ou metila;

anel A é fenila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, arila, arila substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ciano, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloalcóxi, cicloalcóxi substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, aminoacila, aminoacilóxi, carboxila, carboxil éster, éster de carbonato, nitro e halo;

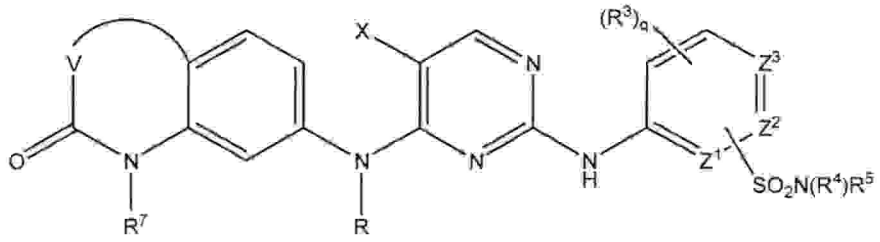
q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula V, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:



V

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído, carboxila, carboxil éster, ciano, halo, nitro, alquenila, alquenila substituído, alquinila e alquinila substituído;

R é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila substituído, cicloalquila e cicloalquila substituído;

cada Z^1, Z^2, e Z^3 independentemente é carbono ou nitrogênio, em que se Z^1 for nitrogênio então Z^2 e Z^3 são carbono, se Z^2 for nitrogênio então Z^1 e Z^3 são carbono, e se Z^3 for nitrogênio então Z^1 e Z^2 são carbono, em que se Z^1, Z^2, ou Z^3 for nitrogênio então $SO_2R^4R^5$ não é ligado ao nitrogênio;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

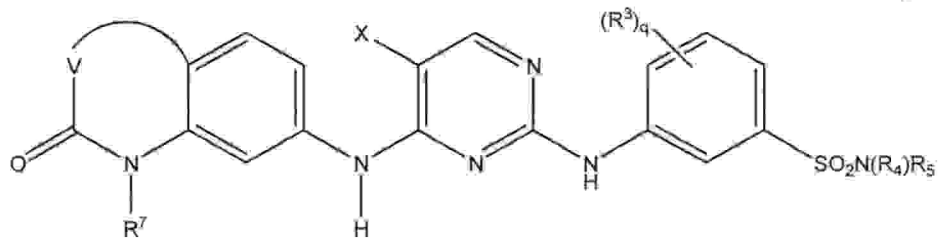
R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, substituído alquila e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído;

R^7 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila ou alquila substituído; e

V é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo selecionado de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula VA, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:



VA

em que:

X é fluoro ou metila;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que

consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

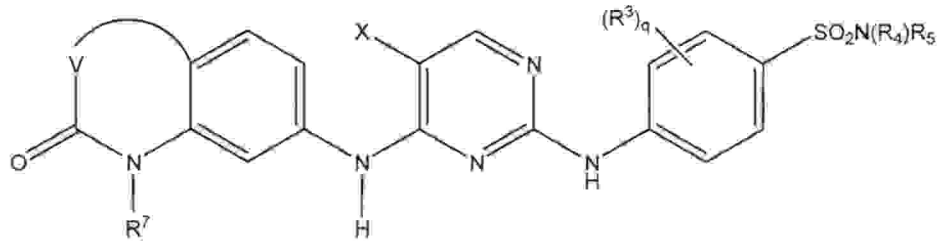
R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, substituído alquila e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído;

R^7 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila ou alquila substituído; e

V é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo selecionado de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação.

Ainda outras formas de realização preferidas da invenção fornecem compostos tendo a estrutura da fórmula VB, pró-drogas, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que:



VB

em que:

X é fluoro ou metila;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituído, halo, heterocíclico e heterocíclico substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, acila e M^+, em que M^+ é um contra-íon de metal selecionado do grupo que consiste de K^+, Na^+, Li^+ ou $^+N(R^6)_4$, em que R^6 é hidrogênio ou alquila, e o nitrogênio de $SO^2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 ou R^5 é um contra-íon bivalente selecionado do grupo que consiste de Ca^{2+}, Mg^2+, e Ba^{2+}, e o nitrogênio de $SO_2NR^4R^5$ é N^-; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, substituído alquila e acila; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído;

R^7 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila ou alquila substituído; e

V é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_3, alquileno C_1-C_3 substituído, alquenileno C_2-C_3 e alquenileno C_2-C_3 substituído em que um ou mais dos átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo selecionado de oxigênio, enxofre, S(O), $S(O)_2$, ou NR^8 onde R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila ou é uma ligação que participa em um sítio -N = C< de insaturação.

Aqueles de habilidade na técnica avaliarão que os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui podem

incluir grupos funcionais que podem ser mascarados com pró grupos para criar pró-drogas. Tais pró-drogas são usualmente, mas não precisam ser, farmacologicamente inativos até convertidos em sua forma de medicamento ativo. De fato, muitos dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos nesta invenção incluem pró porções que são hidrolisáveis ou de outro modo cliváveis sob condições de uso. Por exemplo, grupos éster comumente sofrem hidrólise catalisada em ácido para produzir o ácido carboxílico precursor quando expostos às condições ácidas do estômago, ou hidrólise catalisada em base quando expostos às condições básicas do intestino ou sangue. Assim, quando administrado oralmente a um paciente, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos que incluem porções de éster podem ser consideradas pró-drogas de seu ácido carboxílico correspondente, não obstante de se a forma do éster é farmacologicamente ativa.

O mecanismo pelo qual os pró grupo(s) metabolizam não é crítico, e pode ser causado por, por exemplo, hidrólise sob as condições ácidas do estômago, como descrito acima, e/ou por enzimas presentes no trato digestivo e/ou tecidos ou órgãos do corpo. De fato, os pró grupo(s) podem ser selecionados para metabolizar em um sítio particular dentro do corpo. Por exemplo, muitos ésteres são clivados sob as condições ácidas encontradas no estômago. Pró-drogas designadas para clivar quimicamente no estômago ao pirimidinodiamina 2,4-substituído ativo, podem utilizar pró grupos incluindo tais ésteres. Alternativamente, os pró grupos pode ser designados para metabolizar na presença de enzimas tais como esterases, amidases, lipolases, fosfatases incluindo ATPases e cinase etc. Pró grupos incluindo ligações capazes de metabolizar *in vivo* são bem conhecidos, e incluem, por via de exemplo e não limitação, éteres, tioéteres, sililéteres, sililtioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, uréias, tiouréias, carboxamidas,

etc. Em alguns exemplos, um grupo "precursor" que é oxidado por enzimas oxidativas tais como, por exemplo, citocromo P450 do fígado, a um grupo metabolizável, pode ser selecionado.

Nas pró-drogas, qualquer porção funcional disponível pode ser mascarada com um pró grupo para produzir uma pró-droga. Grupos funcionais dentro dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos que podem ser mascarados com pró grupos para a inclusão em uma pró porção incluem, mas não são limitados a, aminas (primária e secundária), hidroxilas, sulfanilas (tióis), carboxilas, etc. Uma variedade ampla de pró grupos, assim como as pró porções resultantes, adequados para mascarar grupos funcionais em compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos para produzir pró-drogas são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, um grupo funcional de hidroxila pode ser mascarado como uma pró porção de sulfonato, éster ou carbonato, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo hidroxila. Um grupo funcional de amino pode ser mascarado como uma pró porção de amida, carbamato, imina, uréia, fosfenila, fosforila ou sulfenila, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo amino. Um grupo carboxila pode ser mascarado como uma pró porção de éster (incluindo ésteres e tioésteres silílicos), amida ou hidrazida, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo carboxila. Outros exemplos específicos de pró grupos adequados e suas respectivas pró porções serão evidentes àqueles de habilidade na técnica. Todos destes pró grupos, sozinhos ou em combinações, pode ser incluídos nas pró-drogas.

Em algumas formas de realização dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e métodos de usar os compostos, o(s) pró grupo(s) podem ser ligados a qualquer amina primária ou secundária disponível, incluindo, por exemplo, o átomo de nitrogênio N2 da porção de 2,4-pirimidinodiamina, o átomo de nitrogênio N4 da porção de

2,4-pirimidinodiamina, e/ou um átomo de nitrogênio primário ou secundário incluído em um substituinte no composto de 2,4-pirimidinodiamina.

Em formas de realização particulares dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e métodos de usar os compostos, as pró-drogas descritas aqui são compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos que são substituídos no nitrogênio N4 da porção de 2,4-pirimidinodiamina com um anel bicíclico contendo nitrogênio substituído ou não substituído que incluem pelo menos uma pró grupo em um ou mais de: o(s) átomo(s) de nitrogênio(s) do anel bicíclico, o nitrogênio N2 da porção de 2,4-pirimidinodiamina e/ou o nitrogênio N4 da porção de 2,4-pirimidinodiamina.

Como observado acima, a identidade do pró grupo não é crítica, contanto que ele possa ser metabolizado sob as condições desejadas de uso, por exemplo sob as condições ácidas encontradas no estômago e/ou por enzimas encontradas *in vivo*, para produzir um grupo biologicamente ativo, por exemplo, os pirimidinodiaminas 2,4-substituídos como descrito aqui. Assim, técnicos habilitados avaliarão que o pró grupo pode compreender virtualmente qualquer grupo de proteção hidroxila, amina ou tiol conhecido ou recém-descoberto. Exemplos não limitantes de grupos de proteção adequados pode ser encontrados, por exemplo, em Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (especialmente páginas 10-142 (álcoois, 277-308 (tióis) e 309-405 (aminas) a divulgação de que é incorporada aqui por referência).

Adicionalmente, a identidade do(s) pró grupo(s) também pode ser selecionada de modo a comunicar a pró-droga com características desejáveis. Por exemplo, grupos lipofílicos podem ser usados para diminuir solubilidade em água e grupos hidrofílicos podem

ser usado para aumentar solubilidade em água. Deste modo, pró-drogas especificamente adaptadas para modos selecionados de administração podem ser obtidos. O pró grupo também pode ser designado para comunicar a pró-droga com outras propriedades, tais como, por exemplo, absorção intestinal passiva melhorada, absorção intestinal mediada por transporte melhorado, proteção contra metabolismo rápido (pró-drogas de liberação lenta), liberação seletiva de tecido, enriquecimento passivo em tecidos alvos, transportadores específicos de alvejamento, etc. Grupos capazes de comunicar pró-drogas com estas características são bem conhecidos, e são descritos, por exemplo, em Ettmayer *et al.* de 2004, J. Med. Chem. 47(10):2393-2404, a divulgação de que é incorporada por referência. Todos os vários grupos descritos nestas referências podem ser utilizados nas pró-drogas descritas aqui.

Como observado acima, pró grupo(s) também podem ser selecionados para aumentar a solubilidade em água da pró-droga como comparado ao medicamento ativo. Assim o(s) pró grupo(s) podem incluir ou podem ser um grupo(s) adequado para comunicar moléculas do medicamento com solubilidade em água melhorada. Tais grupos são bem conhecidos, e incluem, por via de exemplo e não limitação, grupos hidrofílicos tais como grupos alquila, arila, arilalquila, ou ciclo-heteroalquila substituídos com um ou mais de uma amina, álcool, um ácido carboxílico, um ácido fosforoso, um sulfóxido, um açúcar, um aminoácido, um tiol, um poliol, um éter, um tioéter e um sal de amina quaternária.

A adequação de qualquer pró grupo particular para um modo desejado de administração pode ser confirmado em ensaios bioquímicos. Por exemplo, se uma pró-droga deve ser administrada por injeção em um tecido ou órgão particular, e as identidades das várias enzima(s) expressada(s) no tecido ou órgão são conhecidas, a pró-droga

particular pode ser testada para metabolismo em ensaios bioquímicos com a(s) enzima(s) isolada(s). Alternativamente, a pró-droga particular pode ser testada para metabolismo ao composto de pirimidinodiamina 2,4-substituído ativo com extratos de tecido e/ou órgão. Usar extratos de tecido e/ou órgão pode ser de conveniência particular quando a(s) identidade(s) das enzimas expressadas nos tecidos ou órgãos alvo não são conhecidas, ou em exemplos quando as enzimas isoladas não estão convenientemente disponíveis. Técnicos habilitados serão capazes de selecionar facilmente pró grupos tendo propriedades metabólicas (tais como cinéticas) adequados para aplicações particulares usando tais testes *in vitro*. Certamente, pró-drogas específicas também podem ser testados quanto ao metabolismo adequado em modelos animais *in vitro*.

Referências numerosas mostram o uso e síntese de pró-drogas, incluindo, por exemplo, Ettmayer *et al.*, ibid and Bungaard *et al.*, (1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507. Adicionalmente, a preparação e uso de pró-drogas de 2,4-pirimidinodiaminas é especificamente mostrado no Pedido de Patente Provisório U.S. 60/654.620, depositado em 18 de Fevereiro de 2005, intitulado "Pyrimidinodiamine Prodrugs and their Uses," a divulgação de que é por meio deste incorporada por referência em sua totalidade.

Uma pessoa de habilidade comum na técnica avaliará que muitos dos compostos e pró-drogas dos mesmos, assim como as várias espécies de composto especificamente descritas e/ou ilustradas aqui, podem exibir os fenômenos de tautomeria, isomeria conformacional, isomeria geométrica e/ou isomeria óptica. Por exemplo, os compostos e pró-drogas da invenção podem incluir um ou mais centros de quiral e/ou ligações duplas e como uma conseqüência pode existir como estereoisômeros, tais como isômeros de ligação dupla (isto é, isômeros geométricos), enântiomeros e diasterômeros e misturas dos mesmos, tais

como misturas racêmicas. Como um outro exemplo, os compostos e pró-drogas da invenção podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma enol, a forma ceto e misturas dos mesmos. Como os vários nomes de compostos, fórmulas e desenhos de compostos dentro do pedido e reivindicações podem representar apenas uma das formas tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica ou isomérica geométrica possíveis, deve ser entendido que a invenção abrange quaisquer formas tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica e/ou isomérica geométrica dos compostos ou pró-drogas tendo uma ou mais das utilidades descritas aqui, assim como misturas destas várias formas isoméricas diferentes. Atropisômeros são estereoisômeros que resultam da rotação impedida sobre ligações únicas onde a barreira à rotação é alta o suficiente para levar em consideração o isolamento dos conformadores (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: New York, 1994; Capítulo 14). Atropisomeria é significante porque ela introduz um elemento de quiralidade na ausência de átomos estereogênicos. A invenção significa abranger atropisômeros, por exemplo em casos de rotação limitada em torno de ligações entre a estrutura do núcleo de 2,4-pirimidinodiamina e grupos ligados a esta ou por exemplo em torno de ligações entre o anel A ou o anel que porta Z^{1-3} e grupos respectivos ligados a estes. É intencionado que os compostos abrangidos aqui são, com a exceção de formas de isomeria, quimicamente estáveis e capazes de ser isoladas.

Dependendo da natureza dos vários substituintes, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas da invenção podem estar na forma de sais. Tais sais incluem sais adequados para usos farmacêuticos ("sais farmaceuticamente aceitáveis"), sais adequado para usos veterinários, etc. Tais sais podem ser derivados de ácidos ou bases, como é bem conhecido na técnica.

Em uma forma de realização, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável. Geralmente, sais farmaceuticamente aceitáveis são aqueles sais que retêm substancialmente uma ou mais das atividades farmacológicas desejadas do composto precursor e que são adequadas para administração aos seres humanos. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos adequados para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem, por via de exemplo e não limitação, ácidos de hidroaleto (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes. Ácidos orgânicos adequados para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem, por via de exemplo e não limitação, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfônicos (por exemplo, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido2-hidroxietanossulfônico, etc.), ácidos arilsulfônicos (por exemplo, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido camforsulfônico, etc.), ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoeptônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e semelhantes.

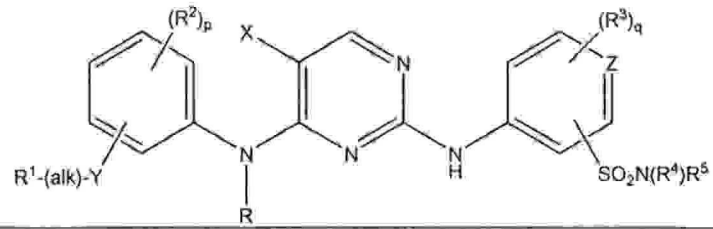
Sais farmaceuticamente aceitáveis também incluem sais

formados quando um próton ácido presente no composto precursor é substituído por um íon de metal (por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino terroso ou um íon de alumínio) ou coordenados com uma base orgânico (por exemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, amônia, etc.).

Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas dos mesmos, assim como os sais destes, também podem estar na forma de hidratos, solvatos e N-óxidos, como são bem conhecidos na técnica.

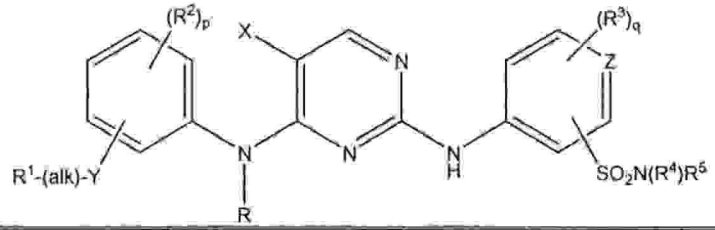
Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um composto, ou estereoisômero, tautômero, pró-droga, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável destes, selecionados das Tabelas I a XI.

TABELA I



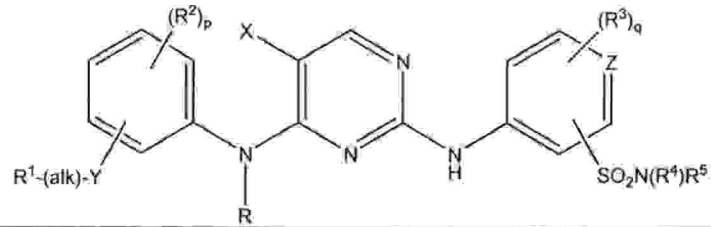
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-1	3-NC-	$-CH_2-O-$	4,5-di-OMe	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-2	3-NC-	$-CH_2-O-$	4,5-di-OMe	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-3	3-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-4	3-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-5	3-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2$(4-Me-piperazin-1-il)
I-6	3-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2$(4-Me-piperazin-1-il)
I-7	3-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	3-MeO	$4-SO_2NH_2$
I-8	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-iPr	$3-SO_2NH_2$
I-9	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-il)	$3-SO_2NH_2$
I-10	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-il)	$3-SO_2NH_2$
I-11	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-12	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-13	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	Br	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-14	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	Br	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-15	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	$Me_3SiC\equiv C-$	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-16	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-17	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-18	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2$(4-Me-piperazin-1-il)
I-19	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2$(4-Me-

TABELA I



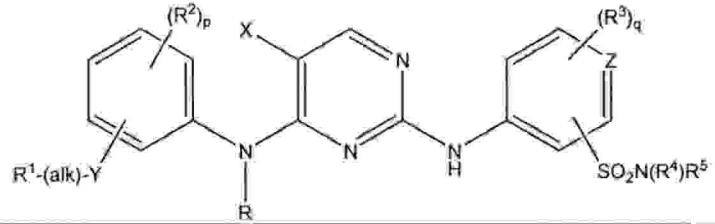
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
								piperazin-1-il)
I-20	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-21	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Cl	$3-SO_2NH_2$
I-22	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-23	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-24	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-25	4-NC-	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-26	4-NC-	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-27	4-NC-	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-28	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	3-Ome	$4-SO_2NH_2$
I-29	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	3-MeO	$4-SO_2NH_2$
I-30	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Et$
I-31	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Et$
I-32	4-NC-	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	3-MeO	$4-SO_2NH_2$
I-33	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-34	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-35	4-NC-	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-36	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Me$
I-37	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)i-Pr$
I-38	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)Me)
I-39	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)i-Pr)
I-40	4-NC-	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	-	$4-SO_2$(4-Me-piperazin-1-il)
I-41	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$

TABELA I



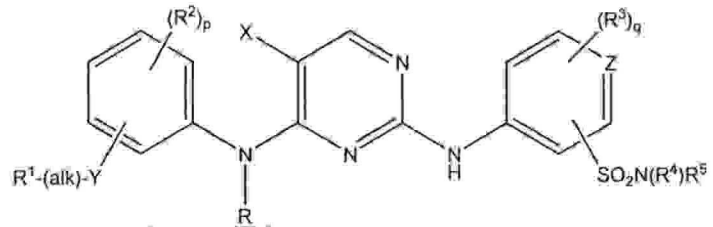
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-42	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-43	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-44	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-45	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Ome	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-46	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Ome	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-47	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-Ome	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-48	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Et$
I-49	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-Me	$3-SO_2N(Na)C(O)Et$
I-50	4-NC-	$-CH_2-O-$	$3-CH_2OH$	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-51	4-NC-	$-CH_2-O-$	$3-CH_2OH$	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-52	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-(1-cianometil-(1H)-pirazol-3-il)-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-53	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-(1-cianometil-(1H)-pirazol-3-il)-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-54	4-NC-	$-CH_2-O-$	3-(1-cianometil-(1H)-pirazol-3-il)-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-55	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	N	-	$2-SO_2NH_2$
I-56	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$
I-57	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-58	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-59	4-NC-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-60	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$

TABELA I



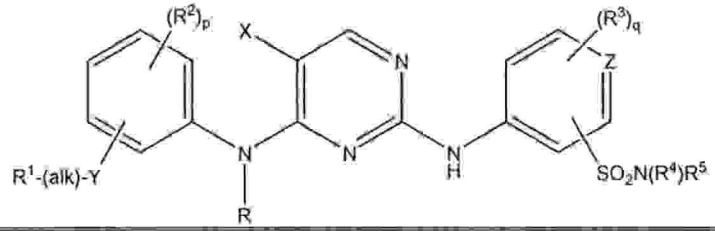
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-61	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-62	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-63	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-64	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-65	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-66	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-67	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-68	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-69	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-70	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO_2NH_2
I-71	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-72	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-73	4-NC-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-74	4-NC-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-75	4-NC-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-76	4-NC-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-77	4-NC-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-78	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-79	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-80	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-81	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-82	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-83	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-84	4-NC-	-$CH_2C(O)NH$-	3-MeO	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

TABELA I



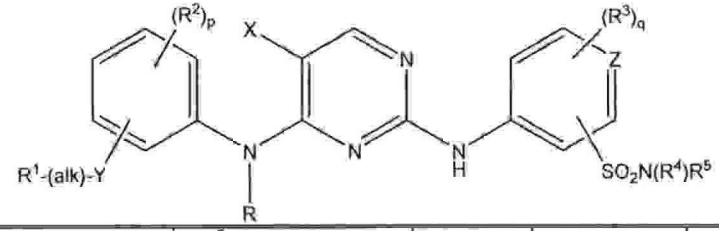
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-85	4-NC-	$-CH_2C(O)NH-$	3-MeO	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-86	4-NC-	$-CH_2C(O)N(CH_3)-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-87	4-NC-	$-CH_2C(O)N(CH_3)-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-88	$3-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-89	$3-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2$(4-Me-piperazin-1-il)
I-90	$3-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-91	$3-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-92	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-93	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-94	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-95	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-96	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-97	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-98	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-99	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-100	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-101	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-102	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-103	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Ome	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-104	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Ome	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-105	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	3-Ome	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-106	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	$3-CH_2OH$	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-107	$4-NH_2C(O)-$	$-CH_2-O-$	$3-CH_2OH$	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$

TABELA I



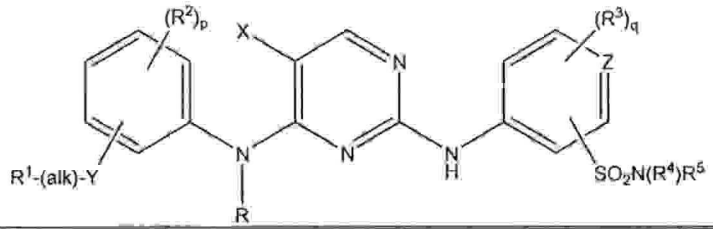
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-108	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-109	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-110	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-111	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-112	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-il)
I-113	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-114	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-115	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-116	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-117	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-118	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-119	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-120	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-121	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-122	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-123	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-124	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-125	4-$NH_2C(O)$-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-126	4-$NH_2C(O)$-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-127	4-$NH_2C(O)$-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-128	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-129	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-130	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA I



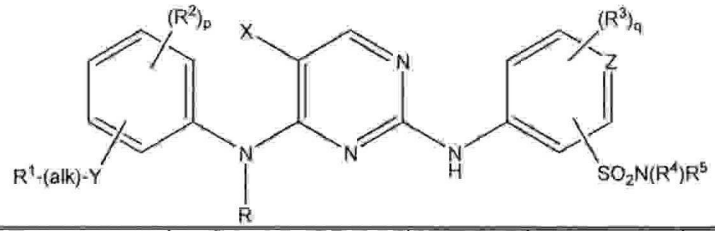
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-131	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-132	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-133	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-134	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-135	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-136	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-137	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-138	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-139	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-140	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-141	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-142	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-143	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-144	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-145	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-146	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-147	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-148	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-149	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-150	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-151	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-152	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-153	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-154	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2

TABELA I



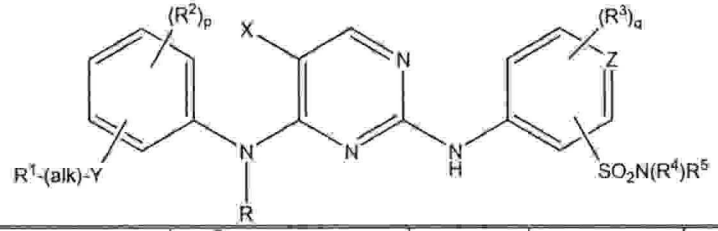
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-155	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-156	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-157	4-CH_2=$CHCH_2NHC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-158	4-CH_2=$CHCH_2NHC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-159	4-CH_2=$CHCH_2NHC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-160	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-161	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-162	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-163	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-164	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	N	-	2-SO_2NH_2
I-165	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-166	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-167	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-168	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-169	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-170	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-171	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-172	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-173	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-174	4-piridin-2-il-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA I



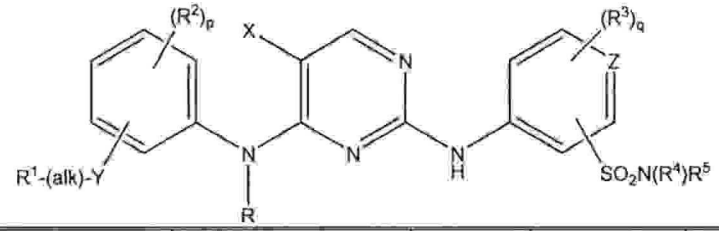
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-175	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-176	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-177	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-178	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-179	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-180	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
I-181	4-piridin-2-il-	$-CH_2-O-$	-	H	Me	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-182	3-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-183	3-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-184	3-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
I-185	3-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-186	3-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-187	3-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-188	4-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-189	4-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-190	4-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
I-191	4-piridin-3-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-192	4-piridin-3-il-	$-CH_2-S-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-193	4-piridin-4-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-194	4-piridin-4-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-195	4-piridin-4-il-	$-CH_2-O-$	4-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NHMe$

TABELA I



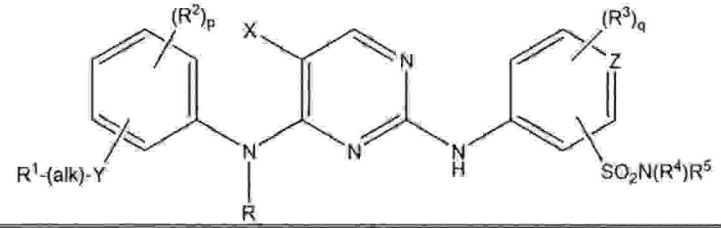
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-196	4-piridin-4-il-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-197	4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-198	4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-199	4-(1-benzil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-200	4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-201	4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-202	4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-203	3-morfolin-1-il-	$-CH_2CH_2-O-$	4-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-204	3-morfolin-1-il-	$-CH_2CH_2-O-$	4-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-205	4-morfolin-1-il-	$-CH_2CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-206	4-morfolin-1-il-	$-CH_2CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-207	4-morfolin-1-il-	$-CH_2CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2$-(morfolin-1-il)
I-208	3-morfolin-1-il-C(O)-	$-CH_2-O-$	4-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-209	3-morfolin-1-il-C(O)-	$-CH_2-O-$	4-Me	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-210	4-morfolin-1-il-C(O)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$

TABELA I



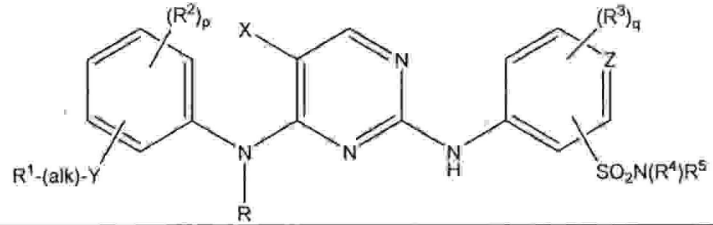
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-211	4-morfolin-1-il-C(O)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-212	4-morfolin-1-il-C(O)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-213	4-$CH_3OC(O)$-	$-CH_2O-$	-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
I-214	3-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-215	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2C(O)OMe$
I-216	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO_2NH_2
I-217	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
I-218	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
I-219	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-220	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-221	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-222	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-223	4-(5-metilisoxazol-3-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA I



#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
	il)-							
I-224	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-F-5-Me	$3-SO_2NH_2$
I-225	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	Me	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-226	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-F	Me	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-227	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	CH_2CO_2Me	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-228	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Et$
I-229	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NHC(O)i-Pr$
I-230	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-231	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-232	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NHC(O)Me$
I-233	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-234	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-235	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$

TABELA I



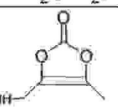
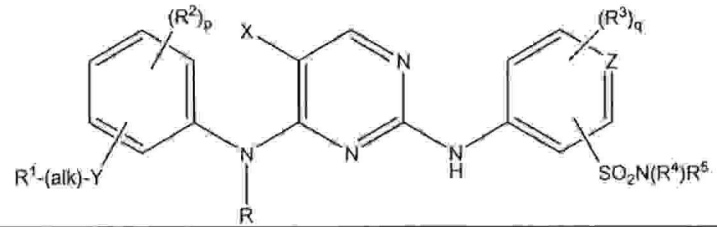
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-236	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
I-237	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-238	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-239	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	4-Me	3- SO_2NHMe
I-240	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	4- SO_2NH_2
I-241	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-242	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHC(O)Et$
I-243	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHC(O)Me$
I-244	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-245	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-Me	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-246	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-247	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	

TABELA I



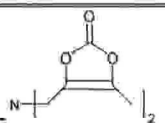
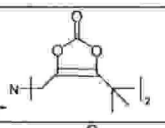
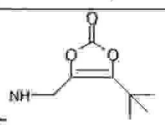
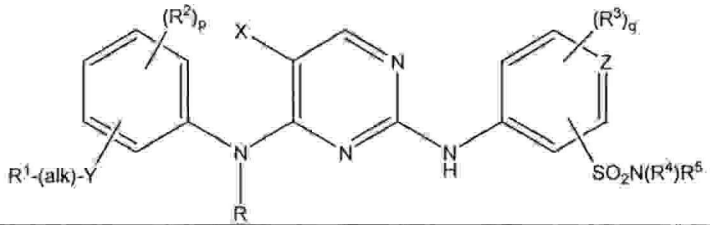
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-248	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	
I-249	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	
I-250	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	
I-251	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	3-F	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-il)	$3-SO_2NH_2$
I-252	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-253	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
I-254	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-255	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
I-256	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$

TABELA I



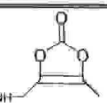
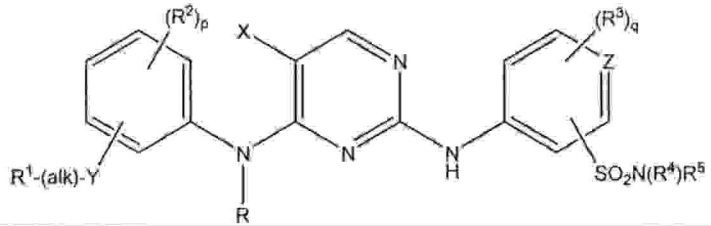
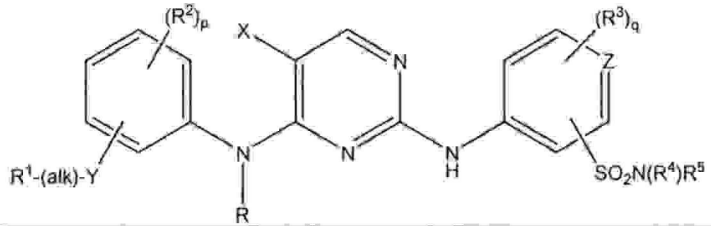
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-257	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	
I-258	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
I-259	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
I-260	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
I-261	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-262	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-263	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-264	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NHC(O)Et$
I-265	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Cl-3-Me	$3-SO_2NH_2$
I-266	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-267	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F	$3-SO_2NH_2$
I-268	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$

TABELA I



#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-269	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	Me	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-270	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	Me	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-271	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	6-Ome	H	F	C	-	3-SO_2NEt_2
I-272	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	4-SO_2-piperidin-1-il
I-273	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
I-274	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-il)
I-275	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-276	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-277	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-278	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-279	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-280	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-281	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-282	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe

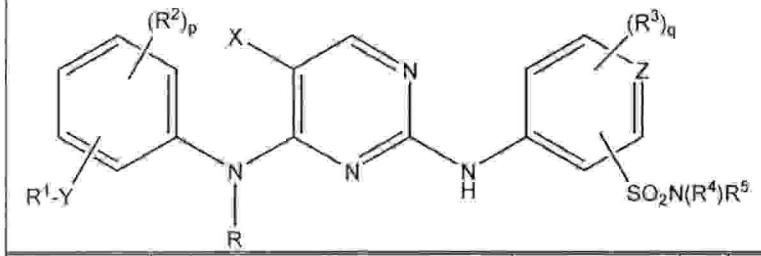
TABELA I



#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-283	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-284	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-285	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	$-CH_2-O-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2

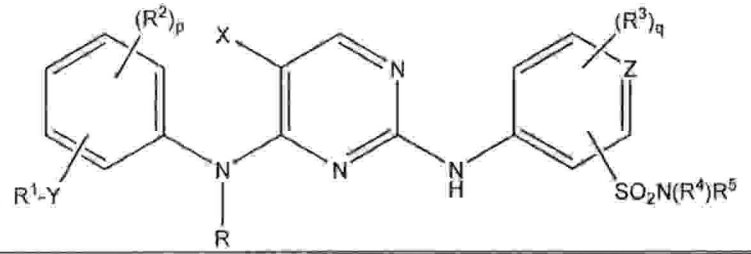
A 23

TABELA II



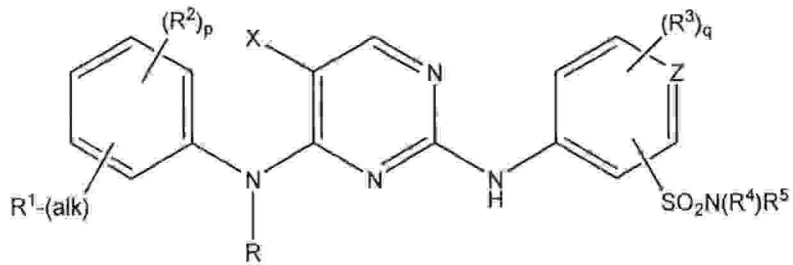
#	R^1-	-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
II-1	3-(N-Me-piperidin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-2	3-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-3	4-(N-Me-piperidin-3-il)-	-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-4	4-(N-Me-piperidin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-5	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-6	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	3-CF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-7	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-8	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-9	4-(N-Me-pirrolidin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
II-10	4-(N-Me-pirrolidin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-11	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
II-12	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-13	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
II-14	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NHMe
II-15	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	F	C	3-SO_2NH_2	4-SO_2NH_2
II-16	4-(piridin-4-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-17	4-(piridin-4-il)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
II-18	4-(piridin-4-il)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
II-19	4-(1-metil-(1H)-pirazol-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-20	4-(2-etil-(2H)-pirazol-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-21	4-(2-metil-(2H)-pirazol-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA II



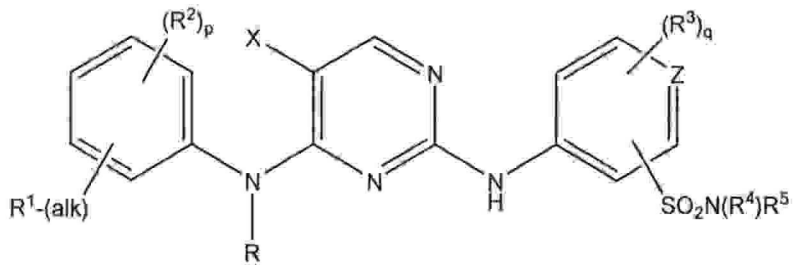
#	R^1-	-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
II-22	4-(pirazol-(2H)-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA III



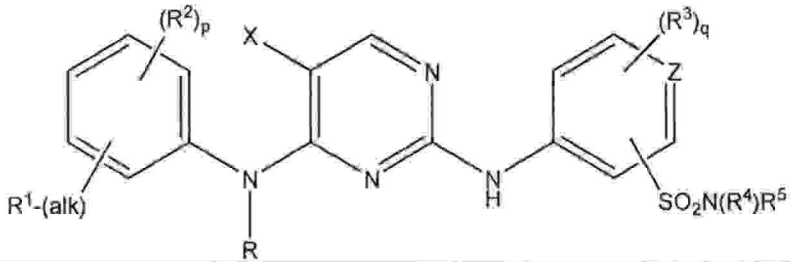
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-1	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-2	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
III-3	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-4	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-5	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-il)
III-6	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2(4-Me-piperazin-1-il)
III-7	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-8	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-9	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	3-Ome	4-SO_2NH_2
III-10	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
III-11	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-12	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-13	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-14	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-15	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-16	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
III-17	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-18	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-19	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-20	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

TABELA III



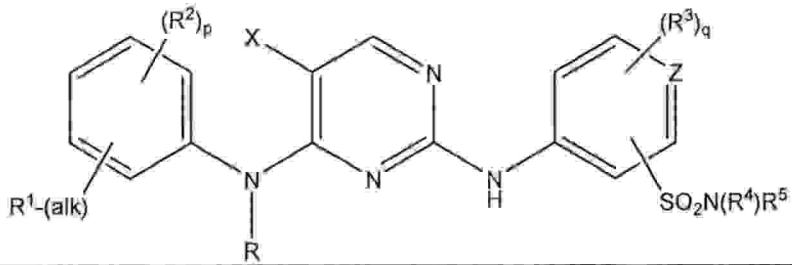
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-21	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-22	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Cl	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-23	3-NC-	$-CH_2CH_2-$	6-Me	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-24	3-NC-	$-CH_2CH_2-$	6-Me	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-25	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-MeO	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-26	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-MeO	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-27	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	Me	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-28	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Et$
III-29	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHC(O)Et$
III-30	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	$4-CF_3$	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-31	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	$4-CF_3$	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-32	$4-NH_2C(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-33	$4-NH_2C(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-34	$4-NH_2C(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-35	$4-CH_3CH_2C(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-36	$4-CH_3CH_2C(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-37	$4-CH_3CH_2C(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-38	3-ciclopropil-C(O)NH-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-39	3-ciclopropil-C(O)NH-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-40	3-ciclopropil-C(O)NH-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-41	4-ciclopropil-C(O)NH-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-42	4-ciclopropil-C(O)NH-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-43	4-ciclopropil-C(O)NH-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$

TABELA III



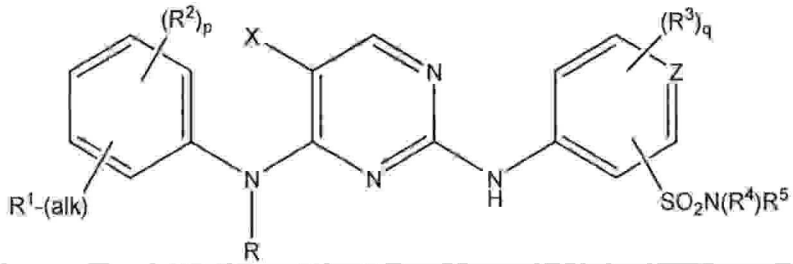
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-44	4-CH_2 = CHC(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-45	4-CH_2 = CHC(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-46	4-CH_2 = CHC(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-47	4-$H_2NC(O)$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-48	4-$H_2NC(O)$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-49	4-$H_2NC(O)$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-50	4-(1-metil-(2H)-pirazol-3-il)-NHC(O)-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-51	4-(2-etil-(2H)-pirazol-3)-NHC(O)-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-52	4-(2-etil-(2H)-pirazol-3)-NHC(O)-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-53	4-$NH_2C(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-54	4-$NH_2C(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-55	4-$NH_2C(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-56	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-57	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-58	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-59	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-60	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-61	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-62	fenila	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-63	fenila	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA III



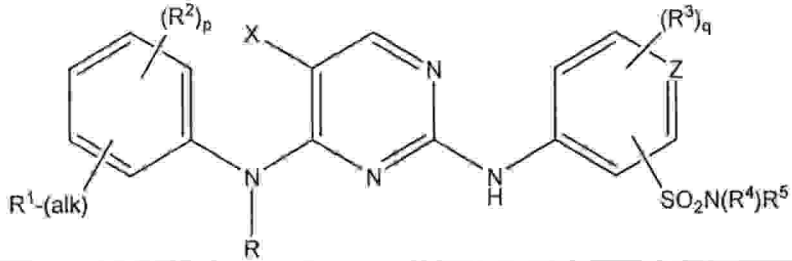
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-64	fenila	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-65	fenila	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
III-66	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	3-SO_2NH_2
III-67	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
III-68	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
III-69	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
III-70	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-71	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-72	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
III-73	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-74	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-75	4-piridin-4-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-76	4-piridin-4-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-77	4-piridin-4-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-78	4-piridin-4-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-79	4-piridin-4-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-80	4-(N-hidróxi-piridin-4-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
III-81	4-imidazol-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-82	4-imidazol-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-83	4-imidazol-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe

TABELA III



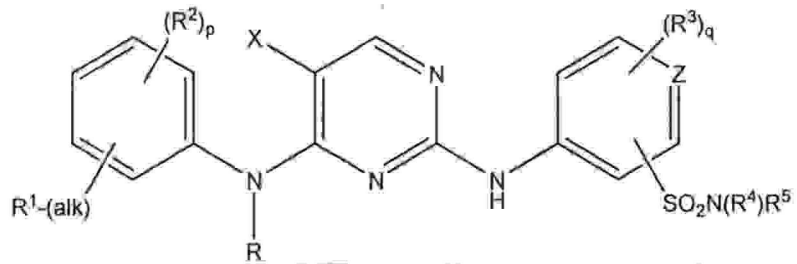
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-84	4-imidazol-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2N(Et)_2$
III-85	4-imidazol-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-86	4-imidazol-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-87	4-imidazol-1-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-88	4-imidazol-1-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-89	4-imidazol-1-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-90	4-imidazol-1-il-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-91	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-92	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-93	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-94	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-95	4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-96	4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-97	4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-98	4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-99	4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-100	4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-101	4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-102	4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-103	4-morfolin-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-104	4-morfolin-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA III



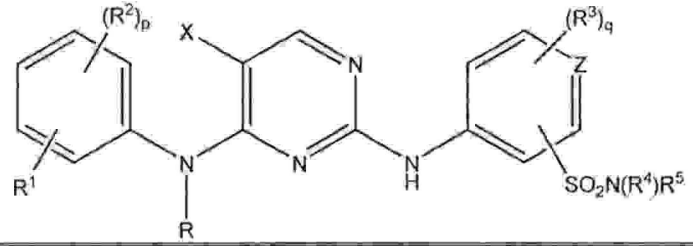
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-105	4-morfolin-1-il-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$
III-106	4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-107	4-(tiomorfolin-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-108	4-(tiomorfolin-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-109	4-(tiomorfolin-1-il)--	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$
III-110	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-111	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-112	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$
III-113	$3-H_2NC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-114	$3-H_2NC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-115	$3-H_2NC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-116	$3-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-117	$3-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-118	$3-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-119	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-120	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-121	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-122	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-123	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$

TABELA III



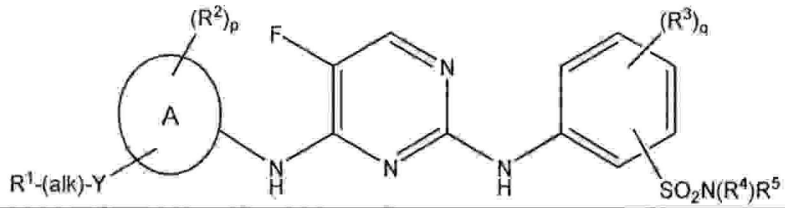
#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-124	4-$CH_3CH_2NHC(O)NH$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-125	4-$H_2NC(O)N(CH_3CH_2CH_2)$-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-126	4-$H_2NC(O)N(CH_3CH_2CH_2)$-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-127	4-$H_2NC(O)N(CH_3CH_2CH_2)$-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-128	4-pirindin-4-il	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-129	4-pirindin-4-il	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

TABELA IV



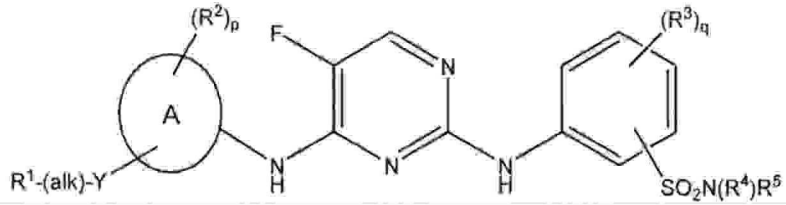
#	R^1-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
IV-1	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-2	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
IV-3	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
IV-4	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
IV-5	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-6	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
IV-7	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
IV-8	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
IV-9	4-(N,N-dimetilsulfamoil)-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-10	4-(N,N-dimetilsulfamoil)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
IV-11	4-(N-metilsulfamoil)-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-12	4-(N-metilsulfamoil)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA V



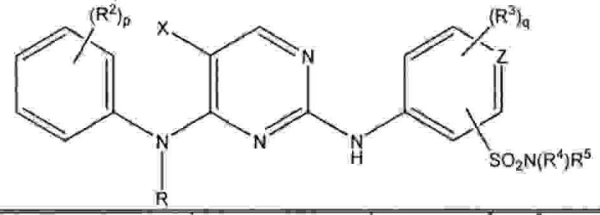
#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	NR^4R^5
V-1	piridin-3-ila	6-((5-metilisoxazol-3-il)-CH_2O)-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
V-2	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-((piridin-2-il)-CH_2-)	3-oxo	4-Me	3-SO_2NH_2
V-3	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-(piridin-2-il)-CH_2-	3-oxo	-	4-SO_2NH_2
V-4	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-metoxibenzila	2-Me, 3-oxo	-	4-SO_2NH_2
V-5	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-metoxibenzila	2-Me, 3-oxo	-	3-SO_2NH_2
V-6	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-NC-CH_2-	3-oxo	-	4-SO_2NH_2
V-7	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-NC-CH_2-	3-oxo	-	3-SO_2NH_2
V-8	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	4-NC-CH_2-	3-oxo	4-Me	3-SO_2NH_2
V-9	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	4-metoxibenzila	2-Me, 3-oxo	4-Me	3-SO_2NH_2
V-10	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	4-metoxibenzila	2-Me, 3-oxo	-	4-SO_2NH_2
V-11	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	4-NC-CH_2-	3-oxo	-	4-SO_2NH_2
V-12	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	4-NC-CH_2-	3-oxo	-	3-SO_2NH_2
V-13	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	4-NC-CH_2-	3-oxo	4-Me	3-SO_2NH_2
V-14	3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ila	4-NC-CH_2-	2,2,-diMe, 3-oxo	4-Me	3-SO_2NH_2
V-15	3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ila	4-NC-CH_2-	2,2,-diMe, 3-oxo	4-Cl	3-SO_2NH_2
V-16	benzo[b]tiofen-5-ila	2-NC-$(CH_2)_2$-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
V-17	4H-pirido[1,4]oxazin-6-ila	-	2,2-diMe-3-oxo	-	3-SO_2NH_2
V-18	4H-pirido[1,4]oxazin-7-ila	-	2,2-diMe-3-	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA V



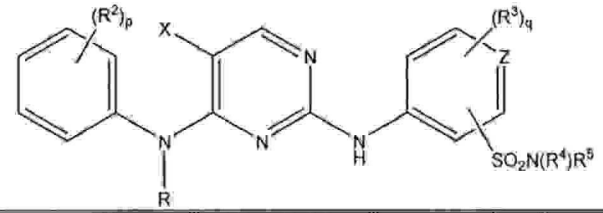
#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	NR^4R^5
			oxo		
V-19	piperidin-3-ila	1-$NCCH_2C(O)$-	4-Me	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA VI



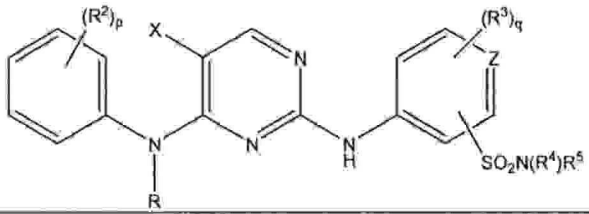
#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-1	3-OH	H	F	C	3-OMe	4-SO_2NHMe
VI-2	3-Cl-4-Ome	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-3	3,4-di-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-4	3-Cl-4-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-5	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-6	3,4-di-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-7	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2COOMe
VI-8	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2COOMe
VI-9	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO_2NH(1-Me-piperidin-4-il)
VI-10	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH(1-Me-piperidin-4-il)
VI-11	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-12	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-$SO_2NHC(O)Me$
VI-13	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO_2NH_2
VI-14	3-Cl-4-OCF_3	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO_2NH_2
VI-15	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-16	3-Cl-4-OCF_3	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-17	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-18	3-Cl-4-OCF_3	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-19	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-20	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-21	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-22	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-23	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2

TABELA VI



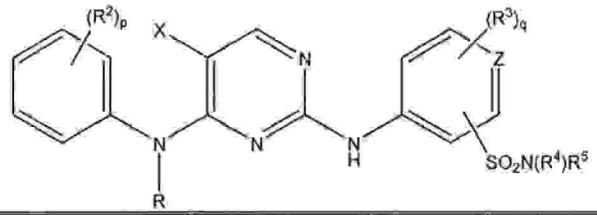
#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-24	3-Cl-4-OMe	$CH_2C(O)OEt$	C(O)OEt	C	-	3-SO_2NH_2
VI-25	3-Cl-4-OMe	$CH_2C(O)OEt$	C(O)OEt	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-26	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	-	3-SO_2NH_2
VI-27	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-28	3-Cl-4-OMe	H	$Me_3SiC\equiv C$-	C	-	3-SO_2NH_2
VI-29	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-OMe	3-SO_2NH_2
VI-30	3-Cl-4-OMe	H	F	C	3-Me-4-OMe	3-SO_2NH_2
VI-31	3-Cl-4-OMe	H	F	N	-	2-SO_2NH_2
VI-32	4-OCF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-33	4-OCF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-34	4-OCF_3	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
VI-35	4-t-butila	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-36	4-t-butila	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-37	4-t-butila	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
VI-38	3-CF_3-4-Cl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
VI-39	3-CF_3-4-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-40	3-CF_3-4-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-41	4-CF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-42	4-OCF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-43	4-t-butila	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-44	3-Cl-4-CF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-45	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-isopropila	3-SO_2NH_2
VI-46	4-OCF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-47	4-OCF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-48	4-OCF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2

TABELA VI



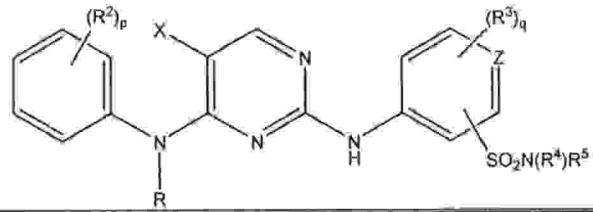
#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-49	3-$CH_2OC(O)NHMe$	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-50	4-CF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-51	4-CF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-52	4-CH_2OH	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-53	4-HC≡C-CH_2O-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-54	4-(CH_2 = CH)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-55	4-HC≡C-CH_2O-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-56	4-HC≡C-CH_2O-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-57	3-HC≡C-CH_2O-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-58	4-(HC≡C-CH_2O)-3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-59	4-(HC≡C-CH_2O)-3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-60	4-(HC≡C-CH_2O)-3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-61	4-MeC≡C-CH_2O-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-62	4-prop-2-inilóxi	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-63	4-prop-2-inilóxi	H	F	C	4-isopropila	3-SO_2NH_2
VI-64	4-diMe-carbamato-Et	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-65	4-prop-2-inilamina	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-66	4-diMe-carbamato-Et	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-67	4-(di-prop-2-inil)amina	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-68	4-prop-2-inilóxi	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
VI-69	4-prop-2-inilóxi	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH(1-Me-piperidin-4-il)
VI-70	4-prop-2-inilóxi	H	F	C	4-(1-Me-piperizin-4-il)	3-SO_2NH_2
VI-71	4-etilurea	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA VI



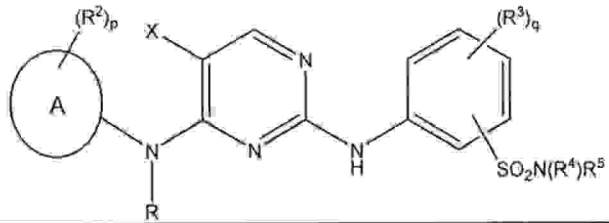
#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-72	4-etilurea	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-73	4-HC≡C-$CH_2OC(O)NHCH_2$	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-74	4-HC≡C-$CH_2OC(O)NHCH_2$	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-75	4-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-76	4-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-77	4-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-78	4-HC≡C-CH_2O	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2C≡CH
VI-79	3-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-80	3-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-81	3-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-82	4-($F(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-83	4-($F(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-84	4-($F(CH_2)_3$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-85	4-($OH(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-86	4-($OH(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-87	4-($OH(CH_2)_3$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-88	4-($OH(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-89	4-($OH(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-90	4-($OH(CH_2)_4$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-91	4-($F(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-92	4-($F(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-93	4-($F(CH_2)_4$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-94	4-$HSCH_2C(O)$-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2

TABELA VI



#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-95	4-$HSCH_2C(O)$-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-96	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NHBu
VI-97	3-Cl-4-F	H	F	C	-	3-SO_2NHBu
VI-98	3-CN-4-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-99	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-100	4-OH	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
VI-101	4-OH	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-102	4-OH	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-103	3-Me-4-CH_2CH_2CN	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-104	3-Me-4-CH_2CH_2CN	H	F	C	4-Me	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
VI-105	3,4-di-Cl	Me	F	C	6-Ome	3-SO_2NEt_2
VI-106	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-107	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-108	3-Cl-4-Ome	H	F	C	6-Ome	3-SO_2NEt_2
VI-109	3,4-di-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-110	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-111	4-OCH_2CH_2Ome	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-112	4-OCH_2CH_2Ome	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-113	3-H_2NSO_2-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-114	3-H_2NSO_2-4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-115	3-H_2NSO_2-4-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-116	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-il)	3-SO_2NH_2

TABELA VII



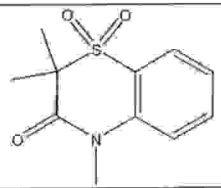
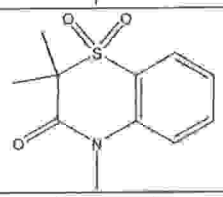
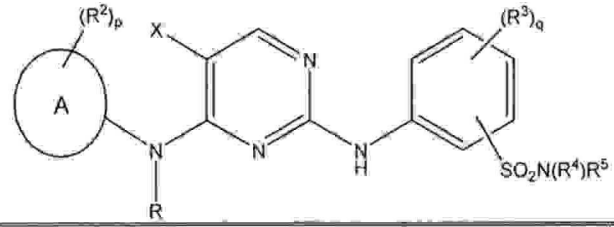
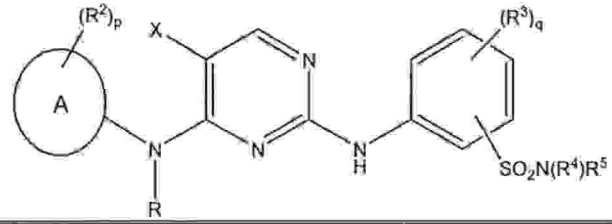
#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VII-1	(2S,4R)-pirrolidin-4-ila	1-($CNCH_2C(O)$)-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-2	(2S,4S)-pirrolidin-4-ila	1-($CNCH_2C(O)$)-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-3	piperidin-3-ila	1-benzil-4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-4	piperidin-3-ila	4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-5	piperidin-3-ila	1-$C(O)CH_2CN$-4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-6	piridin-5-ila	2-OMe	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-7	piridin-6-ila	2-NH_2-3-OMe	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-8	piridin-6-ila	2-NH_2-3-OMe	H	F	4-Cl	3-SO_2NH_2
VII-9	piridin-6-ila	2-NH_2-3-OMe	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-10	piridin-6-ila	2-NH_2-3-OMe	H	F	4-Cl	3-SO_2NHCH_2COOEt
VII-11			H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-12			H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-13	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-ila	2-(etilsulfonil)	H	F	-	4-SO_2NH_2

TABELA VII



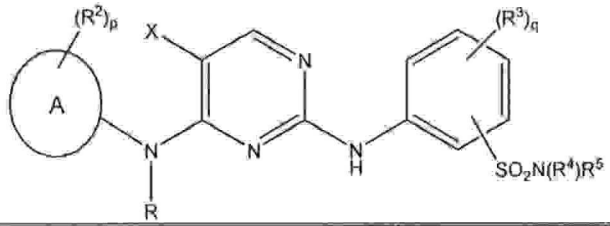
#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VII-14	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-ila	2-(etilsulfonil)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-15	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-ila	2-(etilsulfonil)	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-16	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-17	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-ila	2-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-18	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-ila	2-C(O)NMe_2	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-19	1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-ila	1-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-20	1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-ila	1-C(O)NHMe	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-21	1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-ila	2-oxo	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-22	1H-indazol-5-ila	1-(3-metoxipropil)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-23	1H-indazol-5-ila	1-(2-metoxietil)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-24	2,3-diidrobenzodioxin6-ila	-	H	F	-	4-SO_2N-(1-pirrolidinil)
VII-25	2,3-diidrobenzodioxin-6-ila	-	H	F	3-OMe	4-SO_2NHMe
VII-26	2,3-diidrobenzofuran-5-ila	2-C(O)Nme_2	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-27	2,3-diidrobenzofuran-5-ila	2-C(O)Nme_2	H	F	4-Cl	3-SO_2NH_2
VII-28	2,3-diidrobenzopiran-6-ila	4-NH_2	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-29	2,3-diidrobenzopiran-6-ila	4-NH_2	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-30	2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	-	H	Me	Me	3-SO_2NH_2
VII-31	2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	-	H	Me	-	4-SO_2NH_2
VII-32	2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	-	H	Me	-	3-SO_2NH_2

TABELA VII



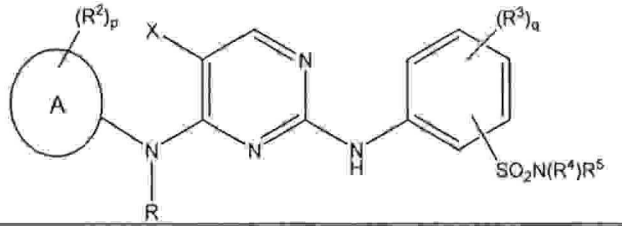
#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VII-33	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona	Me (N)	H	Me	Me	3-SO_2NH_2
VII-34	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona	Me (N)	H	Me	-	4-SO_2NH_2
VII-35	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona	Me (N)	H	Me	-	3-SO_2NH_2
VII-36	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	3-oxo	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-37	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	2,2-diMe, 3-oxo	H	F	3-OMe	4-SO_2NHMe
VII-38	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	2,2-diF, 3-oxo	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO_2NH_2
VII-39	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	2,2-diMe, 3-oxo	H	NH_2	-	3-SO_2NH_2
VII-40	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-41	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-42	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	2,2,-diMe, 3-oxo, 4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-43	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila	2,2-diMe, 3-oxo, 4-Me	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-44	3,4-diidro-2H-	3-oxo	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2

TABELA VII



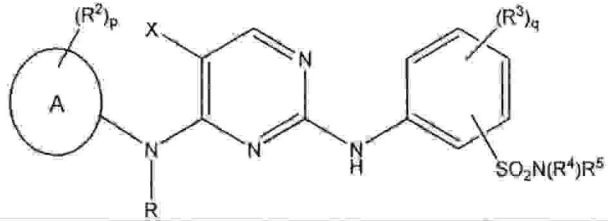
#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
	benzo[b][1,4]tiazin-6-ila					
VII-45	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-46	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	NC-CH_2-	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-47	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	NC-CH_2-	F	-	4-SO_2NH_2
VII-48	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-49	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-50	3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila	3-oxo, 4-Me	H	F	-	4-SO_2-piperidin-1-il
VII-51	3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ila	2,2,-diMe, 3-oxo	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-52	3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ila	3-oxo	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-53	benzofuran-5-ila	2-CN	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-54	benzofuran-5-ila	2-$C(O)NH_2$	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-55	benzomorfolin-6-ila	1-((piridino-3-il)-CH_2)-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-56	benzomorfolin-6-ila	1-((piridino-3-il)-CH_2)-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-57	benzotiofen-5-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-58	benzotiofen-5-ila	-	H	F	-	3-SO_2NH_2

TABELA VII



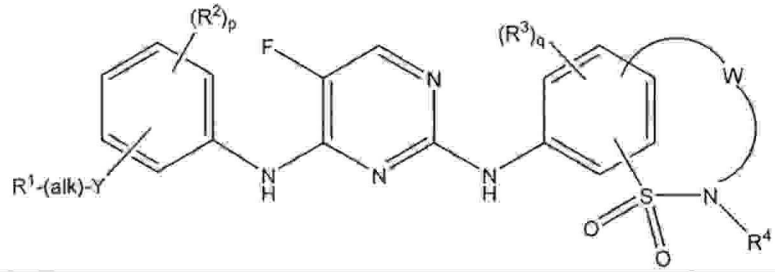
#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VII-59	croman-6-ila	4-NHAc	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-60	indolin-5-ila	1-(metilsulfonil)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-61	indolin-5-ila	1-(metilsulfonil)	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-62	indolin-5-ila	1-(metilsulfonil)	H	F	4-Me	3-SO_2NHMe
VII-63	indolin-5-ila	1-(metilsulfonil)	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-64	quinolin-2-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-65	quinolin-3-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-66	quinolin-3-ila	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-67	quinolin-5-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-68	quinolin-5-ila	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-69	quinolin-6-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-70	quinolin-6-ila	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-71	quinolin-6-ila	2-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-72	quinolin-6-ila	2-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-73	quinolin-6-ila	2-OH-4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-74	quinolin-6-ila	2-OH-4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-75	quinolin-6-ila	2-dimetilamino	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-76	quinolin-6-ila	2-dimetilamino	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-77	quinolin-8-ila	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-78	quinolin-8-ila	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-79	quinolin-8-ila	-	H	F	4-F	3-SO_2NH_2
VII-80	quinolin-8-ila	2-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-81	quinolin-8-ila	2-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2

TABELA VII



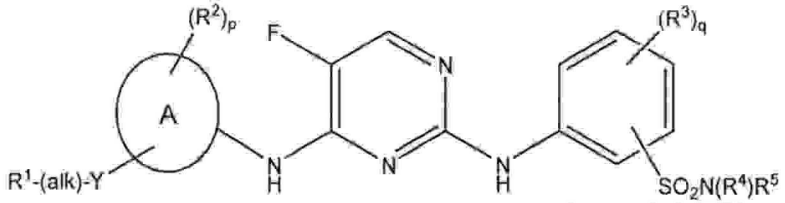
#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VII-82	biciclo[2.2.1]hept-1-en-4-ila	5-C(O)NH_2	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-83	biciclo[2.2.1]hept-1-en-4-ila	5-C(O)NH_2	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO_2NH_2

TABELA VIII



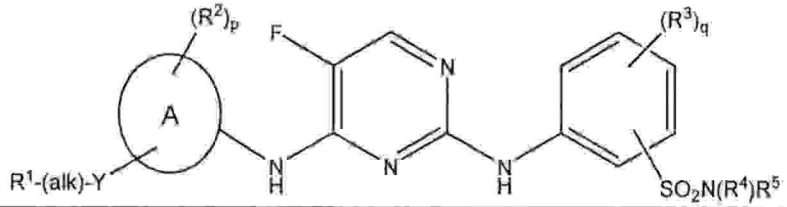
#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	posição SO_2	R^4	W	posição W
VIII-1	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	$-CH_2-O-$	-	-	3	H	-C(O)-	4
VIII-2	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-F	5-Me	3	H	-CH = N-	4
VIII-3	-	-	3-Cl-4-MeO	5-Me	3	H	-CH = N-	4

TABELA IX



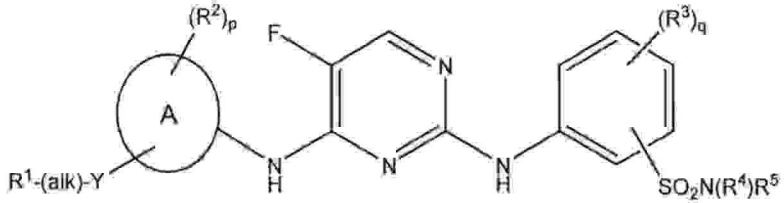
#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
IX-1	1H-indol-5ila	-	1-prop-2-inila	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-2	1H-indol-5ila	-	1-prop-2-inila	-	3-SO_2NH_2
IX-3	1H-indol-6-ila	-	1-prop-2-inila	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-4	1H-indol-6-ila	-	1-prop-2-inila	-	3-SO_2NH_2
IX-5	indol-5-ila	1-(NC-CH_2)-		-	3-SO_2NH_2
IX-6	indol-5-ila	1-(NC-CH_2)-		-	4-SO_2NH_2
IX-7	indol-5-ila	1-(NC-CH_2)-		4-Cl	3-SO_2NH_2
IX-8	indol-5-ila	1-(NC-CH_2)-		4-Me	3-SO_2NH_2
IX-9	1H-indol-6-ila	-	3-C(O)NH_2	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-10	1H-indol-6-ila	-	3-C(O)NH_2	4-Cl	3-SO_2NH_2
IX-11	1H-indol-6-ila	3-(NC-CH_2)-		4-Me	3-SO_2NH_2
IX-12	1H-indol-6-ila	3-(NC-CH_2)-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-13	1H-indol-5-ila	3-(NC-CH_2)-	-	-	3-SO_2NH_2

TABELA IX



#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
IX-14	1H-indol-5-ila	3-(NC-CH_2)-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-15	1H-indol-7-ila	3-(NC-CH_2)-		-	3-SO_2NH_2
IX-16	1H-indol-7-ila	3-(NC-CH_2)-		4-Me	3-SO_2NH_2
IX-17	1H-indol-6-ila	3-(NC-CH_2)-	-	4-(4-Me-piperazin-1-il)	3-SO_2NH_2
IX-18	1H-indol-7-ila	3-(NC-CH_2)-	-	4-(4-Me-piperazin-1-il)	3-SO_2NH_2
IX-19	1H-indol-6-ila	3-(NC-CH_2)-	-	4-Me	3-SO_2NH(1-metilpiperadin-4-il)
IX-20	indol-5-ila	-	1-Me-3-(NC-CH_2)-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-21	benzofuran-5-ila	2-NC	-	4-Cl	3-SO_2NH_2
IX-22	benzofuran-5-ila	2-NC	-	4-isopropila	3-SO_2NH_2
IX-23	fenila	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-24	fenila	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-25	fenila	4-(4-acetil-piperazin-1-	-	4-Me	3-SO_2NHMe

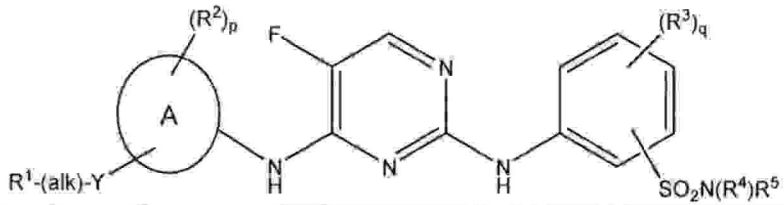
TABELA IX



#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
		il)-C°-			
IX-26	fenila	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-27	fenila	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-28	fenila	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-29	fenila	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-30	fenila	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-31	fenila	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-32	fenila	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-33	fenila	4-(tiomorfolin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-34	fenila	4-(tiomorfolin-1-il)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-35	fenila	4-(tiomorfolin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-36	fenila	4-(tiomorfolin-1-il)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-37	fenila	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-38	fenila	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2

150

TABELA IX



#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
IX-39	fenila	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-40	fenila	4-(S,S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-41	fenila	4-$CH_3C°SCH_2C°$-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-42	fenila	4-$CH_3C°SCH_2C°$-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-43	fenila	4-$CH_3C°SCH_2C°$-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-44	fenila	4-(4-Me-piperazin-1-il)-	3,5-di-Me	-	4-SO_2NH_2
IX-45	pirrolidin-3-ila	1- -$CH_2C°$-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-46	tiofen-2-ila	5-MeOC°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-47	tiofen-2-ila	5-MeOC°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-48	tiofen-2-ila	5-MeOC°-	-	4-F	3-SO_2NH_2
IX-49	tiofen-2-ila	5-MeOC°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-50	fenila	-	3,4-di-Ome	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-51	fenila	-	3,5-di-OMe	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-52	fenila	-	3-CF_3-4-Cl	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-53	fenila	-	3-Cl-4-OCF_3	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-54	fenila	4-piridin-2-il-CH_2-O-	3-Cl	4-Me	3-SO_2NHMe

TABELA X

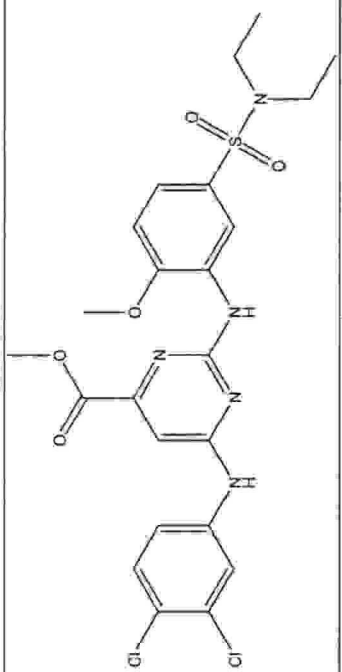
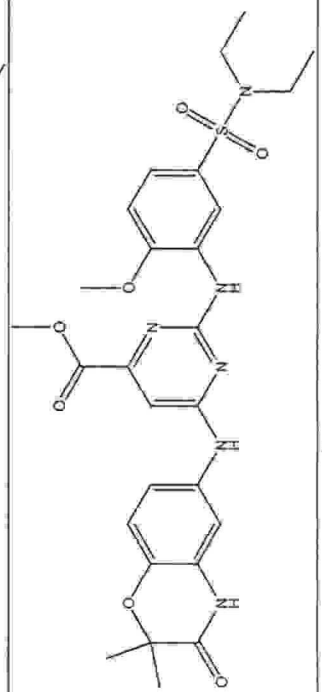
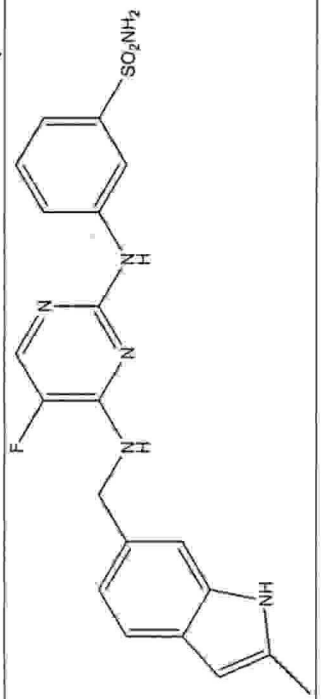
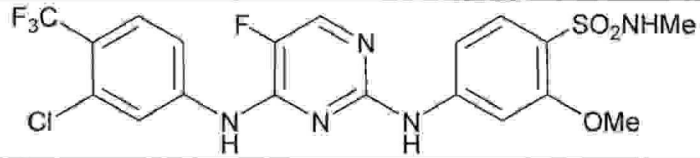
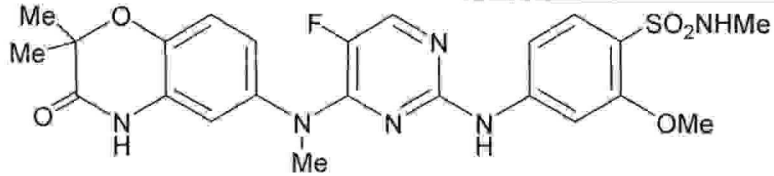
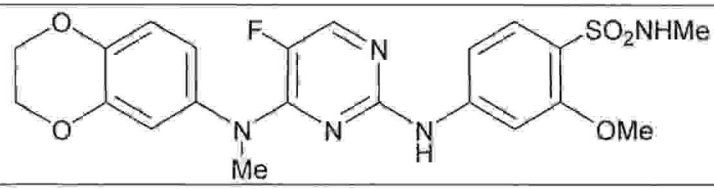
#	Estrutura
X-1	
X-2	
X-3	

TABELA XI

CAS Reg. Nº	Estrutura
845817-97-2	
841290-42-4	
841290-41-3	

154

D. Métodos da invenção

A presente invenção fornece compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e pró-drogas dos mesmos, como descrito aqui, para o uso em terapia para as condições como descrito aqui. A presente invenção fornece ainda o uso dos compostos da presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de condições em que o alvejamento da via de JAK ou inibição de JAK cinases, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis. Estes incluem condições onde a função de linfócitos, macrófagos, ou mastócitos é envolvida. Condições em que o alvejamento da via de JAK ou inibição das JAK cinases, particularmente JAK3 podem ser terapeuticamente úteis incluem, leucemia, linfoma, rejeição ao transplante (por exemplo rejeição ao transplante de ilhota pancreática), aplicações em transplante de medula óssea (por exemplo doença do enxerto *versus* hospedeiro)), doenças autoimunes (por exemplo artrite reumatóide, etc.), inflamação (por exemplo asma, etc.) e outras condições como descrito em maior detalhe aqui.

Como observado previamente, numerosas condições podem ser tratadas usando os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos, pró-drogas dos mesmos, e métodos de tratamento como descrito aqui. Como usado aqui, e como bem entendido na técnica, "tratamento" é um método para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Para os propósitos desta invenção, resultados benéficos ou desejados podem incluir uma ou mais, mas não são limitados a, alívio ou melhora de um ou mais sintomas, diminuição da extensão de uma condição, incluindo uma doença, estado estabilizado (isto é, sem piora) de uma condição, incluindo doenças, prevenção da disseminação da doença, retardo ou abrandamento da condição, incluindo doença, progressão, melhora ou paliação da condição, incluindo doença, estado, e remissão (se

parcial ou total), se detectável ou não detectável. Preferidos são os compostos que são potenciadores e podem ser administrados localmente em doses muito baixas, minimizando assim efeitos adversos sistêmicos.

Os compostos descritos aqui são inibidores potentes e seletivos de JAK cinases, e particularmente seletivos para vias de sinalização de citocina contendo JAK3. Como uma conseqüência desta atividade, os compostos podem ser usados em uma variedade de contextos *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* para regular e inibir a atividade de JAK cinase, cascatas de sinalização em que JAK cinases desempenham um papel, e as respostas biológicas efetuadas por tais cascatas de sinalização. Por exemplo, em uma forma de realização, os compostos podem ser usados para inibir JAK cinase, *in vitro* ou *in vivo*, virtualmente em qualquer tipo de célula que expressa a JAK cinase. Por exemplo, em células hematopoiéticas, em que, por exemplo JAK3 é predominantemente expressada. Elas também podem ser usadas para regular as cascatas de transdução de sinal em que JAK cinases, particularmente JAK3, desempenham um papel. Tais cascatas de transdução de sinal dependentes de JAK incluem, mas não são limitadas, às cascatas de sinalização de receptores de citocina que envolvem a cadeia gama comum, tais como, por exemplo, as cascatas de sinalização do receptor de IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, ou IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Os compostos também podem ser usados *in vitro* ou *in vivo* para regular, e em particular inibir, respostas celulares ou biológicas afetadas por tais cascatas de transdução de sinal dependentes de JAK. Tais respostas celulares ou biológicas incluem, mas não são limitadas a, supra-regulação de IL-4/ramos CD23, proliferação de célula T mediada por IL-2, etc. Importantemente, os compostos podem ser usados para inibir JAK cinases *in vivo* como um método terapêutico para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas, completamente ou em parte, por uma atividade de JAK

cinase (referida aqui como "doenças mediadas por JAK cinase"). Exemplos não limitantes de doenças mediadas por JAK cinase que podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos, incluem, mas não são limitadas a alergias, asma, doenças autoimunes tais como rejeição ao transplante (por exemplo, rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas, pele; reação do hospedeiro *versus* enxerto (HVGR), reação do enxerto *versus* hospedeiro (GVHR) etc.), artrite reumatóide, e esclerose lateral amiotrófica, doenças autoimunes mediadas por célula T tais como esclerose múltipla, psoríase e síndrome de Sjogren, doenças inflamatórias Tipo II tais como inflamação vascular (incluindo vasculite, arterite, aterosclerose e doença da artéria coronária), doenças do sistema nervoso central tais como acidente vascular cerebral, doenças pulmonares tais como bronquite obliterativa e hipertensão pulmonar primária, e reações de hipersensibilidade Tipo IV sólidas, retardadas, e malignidades hematológicas tais como leucemia e linfomas.

Exemplos de doenças que são mediadas, pelo menos em parte, por JAK cinases que podem ser tratadas ou prevenidas de acordo com os métodos incluem, mas não são limitadas a, alergias, asma, doenças autoimunes tais como rejeição ao transplante (por exemplo, rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas, pele, reação do hospedeiro *versus* enxerto (HVGR), etc.), artrite reumatóide, e esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, psoríase e síndrome de Sjogren, doença inflamatória Tipo II tal como inflamação vascular (incluindo vasculite, aterite, aterosclerose e doença da artéria coronária), doenças do sistema nervoso central tais como acidente vascular cerebral, doenças pulmonares tais como bronquite obliterativa e hipertensão pulmonar primária, hipersensibilidade Tipo IV, retardada ou mediada por célula e malignidades sólidas e hematológicas tais como leucemias e linfomas.

As doenças mediadas por JAK cinase incluem, por

exemplo, distúrbios proliferativos celulares, tais como neoplasmas hematopoiéticos, incluindo neoplasmas linfóides, e neoplasmas mielóides. "Distúrbio proliferativo celular" refere-se a um distúrbio caracterizado por proliferação anormal de células. Um distúrbio proliferativo não implica nenhuma limitação com respeito à taxa de crescimento celular, mas meramente indica perda de controles normais que afetam o crescimento e divisão celular. Assim, em algumas formas de realização, células de um distúrbio proliferativo podem ter as mesmas taxas de divisão celular como células normais mas não respondem aos sinais que limitam tal crescimento. Dentro do âmbito de "distúrbio proliferativo celular" está neoplasma ou tumor, que é um crescimento anormal de tecido. Câncer refere-se a qualquer um de vários neoplasmas malignos caracterizados pela proliferação de células que têm a capacidade para invadir o tecido adjacente e/ou enviar metástase a novos sítios de colonização.

"Neoplasma hematopoiético" refere-se a um distúrbio proliferativo celular que surge de células da linhagem hematopoiética. Geralmente, a hematopoiese é o processo fisiológico por meio do qual células indiferenciadas ou células tronco desenvolvem em várias células encontradas no sangue periférico. Na fase inicial do desenvolvimento, células tronco hematopoiéticas, tipicamente encontradas na medula óssea, sofrem uma série de divisões celulares para formar células progenitoras multipotentes que comprometem-se a duas vias de desenvolvimento principais: a linhagem linfóide e a linhagem mielóide. As células progenitoras comprometidas da linhagem mielóide diferenciam-se em três sub-ramificações principais compreendidas das vias de desenvolvimento de eritróide, megacariócito, e granulócito/monócito. Uma via adicional leva à formação de células dendríticas, que são envolvidas na apresentação de antígeno. A linhagem eritróide dá origem a eritrócitos

enquanto a linhagem megacariocítica dá origem a plaquetas sangüíneas. As células comprometidas da linhagem de granulócito/monócito dividem em vias de desenvolvimento de granulócito ou monócito, a via original levando à formação de neutrófilos, eosinófilos, e basófilos e a última via dando origem a monócitos e macrófagos sangüíneos.

Células progenitoras comprometidas da linhagem linfóide desenvolvem na via de célula B, via de célula T, ou a via que não de célula T/B. Similar à linhagem mielóide, uma via linfóide adicional parece dar origem a células dendríticas envolvidas na apresentação de antígeno. A célula progenitora de célula B desenvolve-se em uma célula B precursora (pre-B), que diferencia-se em células B responsáveis por produzir imunoglobulinas. As células progenitoras da linhagem de célula T diferenciam-se em células T precursoras (pre-T) que, com base na influência de certas citocinas, desenvolvem-se em células T citotóxicas ou auxiliares/supressores envolvidas em imunidade mediada por célula. A Via que não de célula T/B leva à geração de células exterminadoras naturais (NK). Neoplasmas de células hematopoiéticas podem envolver células de qualquer fase de hematopoiese, incluindo células tronco hematopoiéticas, células progenitoras multipotentes, células progenitoras comprometidas oligopotentes, células precursoras, e células maduras diferenciadas. As categorias de neoplasmas hematopoiéticos geralmente podem seguir as descrições e critérios de diagnóstico utilizados por aqueles de habilidade na técnica (ver, por exemplo, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003)). Neoplasmas hematopoiéticos também podem ser caracterizados com base nas características moleculares, tais como marcadores de superfície celular e perfis de expressão genéticos, fenótipo celular exibido pelas células aberrantes, e/ou aberrações cromossômicas (por exemplo, supressões, translocações, inserções, etc.)

características de certos neoplasmas hematopoiéticos, tais como o cromossomo Philadelphia encontrado em leucemia mielógena crônica. Outras classificações incluem National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49:2112-2135) e Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

"Neoplasma linfóide" refere-se a um distúrbio proliferativo envolvendo células da linhagem linfóide de hematopoiese. Neoplasmas linfóides podem originar-se de células tronco hematopoiéticas assim como células progenitoras comprometidas linfóides, células precursoras, e células terminalmente diferenciadas. Estes neoplasmas podem ser subdivididos com base nos atributos fenotípicos das células aberrantes ou no estado diferenciado do qual as células anormais originam-se. As subdivisões incluem, entre outras, neoplasmas de célula B, neoplasmas de célula T, neoplasmas de célula NK, e linfoma de Hodgkin.

"Neoplasma mielóide" refere-se a distúrbio proliferativo de células da linhagem mielóide de hematopoiese. Neoplasmas podem originar-se de células tronco hematopoiéticas, células progenitoras comprometidas mielóides, células precursoras, e células terminalmente diferenciadas. Neoplasmas mielóides podem ser subdivididos com base nos atributos fenotípicos das células aberrantes ou no estado diferenciado do qual as células anormais originam-se. Subdivisões incluem, entre outras, doenças mieloproliferativas, doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas, leucemia mielóide aguda, e leucemia bifenotípica aguda.

Geralmente, distúrbios proliferativos celulares tratáveis com os compostos divulgados aqui dizem respeito a qualquer distúrbio caracterizado por proliferação de célula aberrante. Estes incluem vários tumores e canceres, benignos ou malignos, metastáticos ou não metastáticos. Propriedades específicas dos canceres, tais como

invasividade de tecido ou metástase, podem ser alvejadas usando os métodos descritos aqui. Distúrbios proliferativos celulares incluem uma variedade de canceres, incluindo, entre outros, câncer de mama, câncer ovariano, câncer renal, câncer gastrointestinal, câncer do rim, câncer de bexiga, câncer pancreático, carcinoma pulmonar escamoso, e adenocarcinoma.

Em algumas formas de realização, o distúrbio proliferativo celular tratado é um neoplasma hematopoiético, que é o crescimento aberrante de células do sistema hematopoiético. Malignidades hematopoiéticas podem ter suas origens em células tronco pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras comprometidas oligopotentes, células precursoras, e células terminalmente diferenciadas envolvidas em hematopoiese. Acredita-se que algumas malignidades hematológicas sejam originadas de células tronco hematopoiéticas, que têm a capacidade para auto-renovação. Por exemplo, células capazes de desenvolver subtipos específicos de leucemia mielóide aguda (AML) no transplante exibem os marcadores de superfície celular de células tronco hematopoiéticas, implicando células tronco hematopoiéticas como a fonte de células leucêmicas. Células de reserva que não têm um marcador celular característico de células tronco hematopoiéticas parecem ser incapazes de estabelecer tumores no transplante (Blaire *et al.*, 1997, Blood 89:3104-3112). A origem da célula tronco de certas malignidades hematológicas também encontra suporte na observação de que anormalidades cromossômicas específicas associadas com tipos particulares de leucemia podem ser encontradas em células normais de linhagem hematopoiética assim como células de reserva leucêmicas. Por exemplo, a translocação recíproca t(9q34;22q11) associada com aproximadamente 95 % de leucemia mielógena crônica parece estar presente em células da linhagem mielóide, eritróide, e linfóide, sugerindo

que a aberração cromossômica origina-se em células tronco hematopoiéticas. Um subgrupo de células em certos tipos de CML exibe o fenótipo do marcador celular de células tronco hematopoiéticas.

Embora neoplasmas hematopoiéticos freqüentemente originem-se de células tronco, células progenitoras comprometidas ou células mais terminalmente diferenciadas de uma linhagem de desenvolvimento também podem ser a fonte de algumas leucemias. Por exemplo, a expressão forçada da proteína de fusão Bcr/Abl (associada com leucemia mielógena crônica) em células progenitoras de mielóide ou progenitoras de granulócito/macrófago comuns produz uma condição semelhante à leucêmica. Além disso, algumas aberrações cromossômicas associadas com subtipos de leucemia não são encontradas na população de célula com um fenótipo de marcador de células tronco hematopoiéticas, mas são encontradas em uma população de célula que exibe marcadores de um mais estado diferenciado da via hematopoiética (Turhan *et al.*, 1995, Blood 85:2154-2161). Assim, embora células progenitoras comprometidas e outras células diferenciadas possam ter apenas um potencial limitado para divisão celular, células leucêmicas podem ter adquirido a capacidade para crescer desreguladas, em alguns exemplos imitando as características de auto-renovação de células tronco hematopoiéticas (Passegue *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

Em algumas formas de realização, o neoplasma hematopoiético tratado é um neoplasma linfóide, onde as células anormais são derivadas de e/ou exibem o fenótipo característico de células da linhagem linfóide. Neoplasmas linfóides podem ser subdivididos em neoplasmas de célula B, neoplasmas de célula T e NK, e linfoma de Hodgkin. Neoplasmas de célula B podem ser subdivididos ainda em neoplasma de célula B precursora e neoplasma de célula B

madura/periférica. Neoplasmas de célula B exemplares são leucemia linfoblástica B precursora/linfoma (leucemia linfoblástica aguda de célula B precursora) enquanto neoplasmas de célula B madura/periférica exemplares são leucemia linfocítica crônica de célula B/linfoma linfocítico pequeno, leucemia pró linfocítica de célula B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de célula B de zona marginal esplênico, leucemia de célula pilosa, mieloma de célula plasmática/plasmacitoma, linfoma de célula B de zona marginal extranodal do tipo MALT, linfoma de célula B de zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma da célula do manto, linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula B grande mediastinal, linfoma de efusão primária, e linfoma de Burkitt/leucemia de célula de Burkitt. Neoplasmas de célula T e célula Nk são subdivididos ainda em neoplasma célula T precursora e neoplasmas de célula T madura (periférica). Neoplasma de célula T precursora exemplar é linfoma/leucemia linfoblástica T precursora (leucemia linfoblástica aguda de célula T precursora) enquanto neoplasmas de célula T madura (periférica) exemplares são leucemia pró linfocítica de célula T, leucemia linfocítica granular de célula T, leucemia de célula NK agressiva, linfoma/leucemia de célula T em adulto (HTLV-1), linfoma de célula NK/T extranodal, linfoma de célula T do tipo enteropatia, do tipo nasal, linfoma de célula T gama-delta hepatoesplênica, linfoma de célula T semelhante à paniculite subcutânea, Micose fungóide/síndrome de Sézary, Linfoma de célula grande anaplásico, célula T/nula, Linfoma de célula T periférica, tipo cutâneo primário, Linfoma de célula T angioimunoblástico, não de outro modo caracterizado, Linfoma de célula grande anaplásico, tipo sistêmico primário, de célula T/nula. O terceiro membro de neoplasmas linfóides é linfoma de Hodgkin, também referido como doença de Hodgkin. A diagnose exemplar desta classe que pode ser tratada com os compostos incluem, entre outros, linfoma de Hodgkin

predominante de linfócito nodular, e várias formas clássicas de doença de Hodgkin, membros exemplares das quais são Linfoma de Hodgkin de esclerose nodular (graus 1 e 2), Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócito, Linfoma de Hodgkin de celularidade mista, e Linfoma de Hodgkin de supressão de linfócito. Em várias formas de realização, qualquer um dos neoplasmas linfóides que são associados com atividade de Syk aberrante pode ser tratado com os compostos inibitórios de Syk.

Em algumas formas de realização, o neoplasma hematopoiético tratado é um neoplasma mielóide. Este grupo compreende uma grande classe de distúrbios proliferativos celulares envolvendo ou exibindo o fenótipo característico das células da linhagem mielóide. Neoplasmas mielóides podem ser subdivididos em doenças mieloproliferativas, doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas, e leucemias mielóides agudas. Doenças mieloproliferativas exemplares são leucemia mielógena crônica (por exemplo, cromossomo Philadelphia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica/síndrome hipereosinofílica, mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, e trombocitemia essencial. Doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas exemplares são leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielógena crônica atípica, e leucemia mielomonocítica juvenil. Síndromes mielodisplásicas exemplares são anemia refratária, com sideroblastos anelados e sem sideroblastos anelados, citopenia refratária (síndrome mielodisplásica) com displasia de linhagem múltipla, anemia refratária (síndrome mielodisplásica) com blastos em excesso, síndrome 5q, e síndrome mielodisplásica com t(9;12)(q22;p12) (fusão TEL-Syk; ver, por exemplo, Kuno *et al.*, 2001, Blood 97:1050). Em várias formas de realização, qualquer um dos neoplasmas mielóides que são associados com a atividade de Syk aberrante podem ser tratados com os compostos

inibitórios de Syk.

Em algumas formas de realização, os compostos inibitórios de Syk podem ser usados para tratar Leucemias mielóides agudas (AML), que representam uma grande classe de neoplasmas mielóides tendo sua própria subdivisão de distúrbios. Estas subdivisões incluem, entre outros, AMLs com translocações citogenéticas recorrentes, AML com displasia de linhagem múltipla, e outra AML não de outro modo categorizada. AMLs exemplares com translocações citogenéticas recorrentes incluem, entre outras, AML com t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, Leucemia pró mielocítica aguda (AML com t(15;17)(q22;q11-12) e variantes, PML/RAR-alfa), AML com eosinófilos de medula óssea anormais (inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), e AML com anormalidades de 11q23 (MLL). AML exemplares com displasia de linhagem múltipla são aquelas que são associadas com ou sem síndrome mielodisplásica anterior. Outras leucemias mielóides agudas não classificadas dentro de qualquer grupo definível incluem, AML minimamente diferenciada, AML sem maturação, AML com maturação, Leucemia mielomonocítica aguda, Leucemia monocítica aguda, Leucemia eritróide aguda, Leucemia megacariocítica aguda, Leucemia basofílica aguda, e Pan-mielose aguda com mielofibrose.

Doenças mediadas por Jak também incluem uma variedade de doenças autoimunes. Tais doenças autoimunes incluem, mas não são limitadas a, aquelas doenças autoimunes que são freqüentemente designadas como distúrbios autoimunes de órgão único ou do tipo de célula única e aquelas doenças autoimunes que são freqüentemente designadas como envolvendo distúrbio autoimune sistêmico. Exemplos não limitantes de doenças freqüentemente designadas como distúrbios autoimunes de órgão único ou do tipo de célula única incluem: tiroidite de Hashimoto, anemia hemolítica autoimune, gastrite atrófica autoimune de

anemia perniciosa, encefalomielite autoimune, orquite autoimune, doença de Goodpasture, trombocitopenia autoimune, oftalmia simpática, miastenia grave, doença de Graves, cirrose biliar primária, hepatite agressiva crônica, colite ulcerativa e glomerulopatia membranosa. Exemplos não limitantes de doenças freqüentemente designadas como envolvendo distúrbio autoimune sistêmico incluem: lúpus eritematose sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiosite-dermatomiosite, esclerose sistêmica, arterite polinodosa, esclerose múltipla e penfigóide bolhosa. Doenças autoimunes adicionais, que podem ser com base em célula β (humoral) ou com base em célula T, incluem síndrome de Cogan, espondilite ancilosante, granulomatose de Wegener, alopecia autoimune, diabete Tipo I ou de início juvenil, e tiroidite.

Os tipos de doenças autoimunes que podem ser tratadas ou prevenidas com compostos inibitórios de JAK, como descrito aqui, geralmente incluem aqueles distúrbios envolvendo lesão tecidual que ocorre como um resultado de uma resposta humoral e/ou mediada por célula para imunógenos ou antígenos de origem endógena e/ou exógena. Tais doenças são freqüentemente referidas como doenças envolvendo as reações de hipersensibilidade não anafiláticas (isto é, Tipo II, Tipo III e/ou Tipo IV).

Reações de hipersensibilidade Tipo I geralmente resultam da liberação de substâncias farmacologicamente ativas, tais como histamina, de mastócitos e/ou células basófilas a seguir do contato com um antígeno exógeno específico. Tais reações Tipo I desempenham um papel em numerosas doenças, incluindo asma alérgica, rinite alérgica, etc. Reações de hipersensibilidade Tipo II (também referidas como reações de hipersensibilidade citotóxicas, citolíticas dependentes do complemento ou estimulantes de célula) resultam quando imunoglobulinas reagem com

componentes antigênicos de células ou tecido, ou com um antígeno ou hapteno que tornou-se intimamente ligado a células ou tecido. Doenças que são comumente associadas com reações de hipersensibilidade Tipo II incluem, mas não são limitadas, à anemia hemolítica autoimune, eritroblastose fetal e doença de Goodpasture. Reações de hipersensibilidade Tipo III, (também referidas como reações de hipersensibilidade de complexo tóxico, complexo solúvel, ou complexo imune) resultam da deposição de complexos de antígeno-imunoglobulina circulantes solúveis em vasos ou em tecidos, com reações inflamatórias agudas que acompanham no sítio da deposição de complexo imune. Exemplos não limitantes de doenças de reação Tipo III prototípicas incluem a reação de Arthus, artrite reumatóide, doença do soro, lúpus eritematose sistêmico, certos tipos de glomerulonefrite, esclerose múltipla e penfigóide bolhosa. Reações de hipersensibilidade Tipo IV (freqüentemente chamadas reações de hipersensibilidade celular, mediada por célula, retardada, ou tipo tuberculina) são causadas por linfócitos T sensibilizados que resultam do contato com um antígeno específico. Exemplos não limitantes de doenças citadas como envolvendo reações Tipo IV são dermatite de contato e rejeição ao aloenxerto.

Doenças autoimunes associadas com qualquer uma das reações de hipersensibilidade não anafiláticas acima podem ser tratadas ou prevenidas com inibidores de JAK cinase de acordo com a invenção descrita aqui. Em particular, os métodos podem ser usados para tratar ou prevenir aquelas doenças autoimunes freqüentemente caracterizadas como distúrbios autoimunes de órgão único ou do tipo de célula única incluindo, mas não limitados a: tiroidite de Hashimoto, anemia hemolítica autoimune, gastrite atrófica autoimune de anemia perniciosa, encefalomielite autoimune, orquite autoimune, doença de Goodpasture, trombocitopenia autoimune, oftalmia simpática, miastenia grave, doença

de Graves, cirrose biliar primária, hepatite agressiva crônica, colite ulcerativa e glomerulopatia membranosa, assim como aquelas doenças autoimunes freqüentemente caracterizadas como envolvendo distúrbio autoimune sistêmico, que incluem mas não são limitadas a: lúpus eritematose sistêmico (SLE), artrite reumatóide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiosite-dermatomiosite, esclerose sistêmica, arterite polinodosa, esclerose múltipla e penfigóide bolhosa.

Será avaliado pelos técnicos habilitados que muitas das doenças autoimunes listadas acima são associadas com sintomas severos, a melhora dos quais fornece benefício terapêutico significante mesmo em exemplos onde a doença autoimune subjacente não pode ser melhorada.

A doença mediada por JAK também inclui inflamação e doenças inflamatórias (por exemplo, osteoartrite, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal idiopática, síndrome do intestino irritável, cólon espasmódico, etc.), cicatrização de grau baixo (por exemplo, esclerodermia, fibrose aumentada, quelóides, cicatrizes pós cirúrgicas, fibrose pulmonar, espasmos vasculares, enxaqueca, lesão por reperfusão e pós infarto miocárdico), e complexo ou síndrome secos. Todas estas doenças podem ser tratadas ou prevenidas de acordo com os métodos descritos aqui.

Em uma forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma atividade de uma JAK cinase, compreendendo contatar a JAK cinase com uma quantidade de um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma atividade de uma JAK cinase, compreendendo

contatar *in vitro* uma JAK3 cinase com uma quantidade de um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui (incluindo compostos descritos nas Tabelas I a X), e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3). Em certas formas de realização dos métodos descritos aqui, o método é realizado *in vivo*.

Em uma forma de realização específica, os compostos podem ser usados para tratar e/ou prevenir rejeição em receptores de transplante de órgão e/ou tecido (isto é, tratar e/ou prevenir rejeição a aloenxerto). Aloenxertos podem ser rejeitados através de uma reação imune mediada por célula ou humoral do receptor contra antígenos do transplante (histocompatibilidade) presentes nas membranas das células do doador. Os antígenos mais fortes são administrados por um complexo de locos genéticos denominados antígenos do grupo A de leucócito humano (HLA). Juntamente com os antígenos dos grupos sangüíneos ABO, eles são os antígenos de transplante principais detectáveis em seres humanos. Preferivelmente, os compostos da invenção são usados em combinação com transplante de um rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino delgado, intestino grosso, pele, de modo a prevenir ou melhorar uma reação do hospedeiro *versus* enxerto (HVGR) ou uma reação do enxerto *versus* hospedeiro (GVHR).

Rejeição a seguir do transplante geralmente pode ser dividida em três categorias: hiperaguda, ocorrendo horas a dias a seguir do transplante; aguda, ocorrendo dias a meses a seguir do transplante; e crônica, ocorrendo meses a anos a seguir do transplante.

A rejeição hiperaguda é causada principalmente pela produção de anticorpos hospedeiros que atacam o tecido de enxerto. Em uma reação de rejeição hiperaguda, anticorpos são observados no

transplante vascular muito brevemente depois de transplante. Logo depois, a coagulação vascular ocorre, levando à isquemia, necrose eventual e morte. O infarto do enxerto não reage a terapias imunossupresivas conhecidas. Porque antígenos HLA podem ser identificados *in vitro*, triagem pré transplante é usada para reduzir significantemente a rejeição hiperaguda. Como uma conseqüência desta triagem, a rejeição hiperaguda é hoje relativamente incomum.

A rejeição aguda é considerada ser mediada pelo acúmulo de células específicas de antígeno no tecido de enxerto. A reação imune mediada por célula T contra estes antígenos (isto é, HVGR ou GVHR) é o mecanismo de princípio da rejeição aguda. O acúmulo destas células leva ao dano do tecido de enxerto. Acredita-se que tanto células T auxiliares CD4+ e células T citotóxicas CD8+ estejam envolvidas no processo, e que o antígeno seja apresentado por células dendríticas do doador e hospedeiro. As células T auxiliares CD4+ ajudam a recrutar outras células efetoras, tais como macrófagos e eosinófilos, ao enxerto. Cascatas de transdução de sinal de ativação de célula T de acesso (por exemplo, cascatas CD28, CD40L e CD2) também são envolvidas.

A rejeição aguda mediada por célula pode ser revertida em muitos casos intensificando-se a imunoterapia. Depois da reversão bem sucedida, elementos severamente danificados do enxerto curam por fibrose e o restante do enxerto parece normal. Depois da resolução da rejeição aguda, dosagens de medicamentos imunossupressivos podem ser reduzidas a níveis muito baixos.

Rejeição crônica, que é um problema particular em transplantes renais, freqüentemente progride insidiosamente apesar da terapia imunossupressiva aumentada. Ela é considerada ser devido, em grande parte, à hipersensibilidade Tipo IV mediada por célula. O perfil patológico difere daquele da rejeição aguda. O endotélio arterial é

principalmente envolvido, com proliferação extensiva que pode ocluir gradualmente o lúmen do vaso, levando à isquemia, fibrose, uma íntima espessa e mudanças ateroscleróticas. A rejeição crônica é principalmente devido à uma obliteração progressiva da vasculatura do enxerto, e assemelha-se a um processo vasculítico, lento.

Na hipersensibilidade Tipo IV, células T citotóxicas CD8 e células T auxiliares CD4 reconhecem o antígeno sintetizado intracelular ou extracelular quando ele é complexado, respectivamente, com moléculas MHC Classe I ou Classe II. Macrófagos funcionam como células que apresentam antígeno e liberam IL-1, que promove a proliferação de células T auxiliares. Células T auxiliares liberam interferon gama e IL-2, que juntos regulam reações de hiperatividade retardada mediadas por ativação de macrófago e imunidade mediada por células T. No caso de transplante de órgão, as células T citotóxicas destróem as células de enxerto no contato.

Visto que JAK cinases desempenham um papel crítico na ativação de células T, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui podem ser usados para tratar e/ou prevenir muitos aspectos de rejeição ao transplante, e são particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de reações de rejeição que são mediadas, pelo menos em parte, por células T, tais como HVGR ou GVHR. Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também podem ser usados para tratar e/ou prevenir rejeição crônica em receptores de transplante, e em particular em receptores de transplante renal.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma doença autoimune mediada por célula T, compreendendo administrar a um paciente que sofre de uma tal doença autoimune uma quantidade de um composto eficaz para tratar a doença autoimune em que o composto é selecionado dos compostos da invenção,

como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3). Em certas formas de realização dos métodos a doença autoimune é esclerose múltipla (MS), psoríase, ou síndrome de Sjogran.

Terapia usando os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui pode ser aplicada sozinha, ou ela pode ser aplicada em combinação com ou adjuntiva a outras terapias imunossupresivas comuns, tais como, por exemplo, mercaptopurina, corticosteróides tais como prednisona, metilprednisolona e prednisolona, agentes alquilantes tais como ciclofosfamida, inibidores de calcineurina tais como ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, inibidores de inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) tais como micofenolato, micofenolato mofetil e azatioprina, e agentes designados para suprimir imunidade celular enquanto deixando a resposta imunológica humoral do receptor intacta, incluindo vários anticorpos (por exemplo, globulina antilinfócito (ALG), globulina antitimócito (ATG), anticorpos monoclonais anti-célula T (OKT3)) e irradiação. Estes vários agentes podem ser usados de acordo com suas dosagens padrão ou comuns, como especificado na informação prescrita acompanhando formas comercialmente disponíveis dos medicamentos (ver também, a informação prescrita na Edição de 2006 de The Physician's Desk Reference), as divulgações da qual são incorporadas aqui por referência. Azatioprina é correntemente disponível da Salix Pharmaceuticals, Inc. sob a marca AZASAN; mercaptopurina é correntemente disponível da Gate Pharmaceuticals, Inc. sob a marca PURINATHOL; prednisona e prednisolona são correntemente disponíveis da Roxane Laboratories, Inc.; Metil prednisolona é correntemente disponível da Pfizer; sirolimus (rapamicina) é correntemente disponível da Wyeth-Ayerst sob a marca RAPAMUNE; tacrolimus é correntemente disponível da Fujisawa sob a

172

marca PROGRAF; ciclosporina é correntemente disponível da Novartis sob a marca SANDIMMUNE e Abbott sob a marca GENGRAF; inibidores de IMPDH tais como micofenolato mofetil e ácido micofenólico são correntemente disponíveis da Roche sob a marca CELLCEPT e Novartis sob a marca MYFORTIC; azatioprina é correntemente disponível da Glaxo Smith Kline sob a marca IMURAN; e anticorpos são correntemente disponíveis da Ortho Biotech sob a marca ORTHOCLONE, Novartis sob a marca SIMULECT (basiliximab) e Roche sob a marca ZENAPAX (daclizumab).

Em uma outra forma de realização, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser administrados em combinação ou adjuntivamente com um inibidor de uma Syk cinase. Syk cinase é uma tirosina cinase conhecida desempenhar um papel crítico na sinalização do receptor de Fcγ, assim como em outras cascatas de sinalização, tais como aquelas envolvendo sinalização do receptor de célula B (Tumer *et al.*, (2000), Immunology Today 21:148-154) e integrinas beta (1), beta (2) e beta (3) em neutrófilos (Mocsavi *et al.*, (2002), Immunity 16:547-558). Por exemplo, Syk cinase desempenha um papel fundamental na sinalização de receptor de IgE de afinidade alta em mastócitos que leva à ativação e liberação subsequente de mediadores químicos múltiplos que provocam ataques alérgicos. Entretanto, diferentemente das JAK cinases, que ajudam a regular a vias envolvidas em reações de hipersensibilidade Tipo IV retardada, ou mediada por célula, Syk cinase ajuda a regular as vias envolvidas em reações de hipersensibilidade Tipo I, mediadas por IgE imediatas. Certos compostos que afetam a via de Syk também podem afetar ou não as vias de JAK.

Compostos inibitórios de Syk adequados são descritos, por exemplo, em Serial Nº 10/355.543 depositado em 31 de Janeiro de 2003 (publicação Nº 2004/0029902); WO 03/063794; Serial Nº 10/631.029

depositado em 29 de Julho de 2003; WO 2004/014382; Serial Nº 10/903.263 depositado em 30 de Julho de 2004; PCT/US2004/24716 depositado em 30 de Julho de 2004 (WO005/016893); Serial Nº 10/903.870 depositado em 30 de Julho 30 de 2004; PCT/US2004/24920 depositado em 30 de Julho de 2004; Serial Nº 60/630.808 depositado em 24 de Novembro de 2004; Serial Nº 60/645.424 depositado em 19 de Janeiro de 2005; e Serial Nº 60/654.620, depositado em 18 de Fevereiro de 2005, as divulgações dos quais são incorporadas aqui por referência. A pirimidinodiamina 2,4-substituído descrita aqui e compostos inibitórios de Syk podem ser usados sozinhos, ou em combinação com um ou mais tratamentos de rejeição ao transplante convencionais, como descrito acima.

Em uma forma de realização específica, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser usados para tratar ou prevenir estas doenças em pacientes que são inicialmente não responsivos (resistentes), ou que tornam-se não responsivos, ao tratamento com um composto inibitório de Syk, ou um dos outros tratamentos correntes para a doença particular. Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também podem ser usados em combinação com compostos inibitórios de Syk em pacientes que são resistentes ou não responsivos ao composto de Syk. Compostos inibitórios de Syk adequados com os quais os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser administrados são fornecidos *supra*.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma doença autoimune mediada por célula T, compreendendo administrar a um paciente que sofre de uma tal doença autoimune uma quantidade de um composto eficaz para tratar a doença autoimune em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-

97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) e o composto é administrado em combinação com, ou adjuntivamente a, um composto que inibe Syk cinase com uma IC_{50} na faixa de pelo menos 10 μM.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, em que a rejeição é rejeição aguda, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, em que a rejeição é rejeição crônica, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em

um receptor de transplante, em que a rejeição é mediada por HVGR ou GVHR, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, em que o transplante de aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado e um pulmão, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, em que o transplante de aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado e um pulmão, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3), em que o composto é administrado em combinação com, ou adjuntivamente a, um outro imunossupressor.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir rejeição ao transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, em que o transplante de aloenxerto é

selecionado de um rim, um coração, um fígado e um pulmão, compreendendo administrar ao receptor de transplante uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos de Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3), em que o composto é administrado em combinação com, ou adjuntivamente a, um outro imunossupressor, em que o imunossupressor é selecionado de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, um inibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato mofetil, um anticorpo anti-célula T e OKT3.

Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui são moderadores de citocina de sinalização de IL-4. Como uma conseqüência, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem reduzir a resposta das reações de hipersensibilidade Tipo I. Assim, em uma forma de realização específica, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser usados para tratar tais reações, e portanto as doenças associadas com, mediadas por ou causadas por tais reações de hipersensibilidade (por exemplo, alergias), profilaticamente. Por exemplo, um sofredor de alergia pode tomar um ou mais dos compostos seletivos de JAK descritos aqui antes da exposição esperada aos alérgenos para retardar o início ou progresso, ou eliminar completamente, uma resposta alérgica.

Quando usados para tratar ou prevenir tais doenças, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser administrados isoladamente, como misturas de um ou mais compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos ou em mistura ou combinação com outros agentes úteis para tratar tais doenças e/ou os sintomas associados com tais doenças. Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também podem ser administrados em mistura ou em combinação com

agentes úteis para tratar outros distúrbios ou doenças, tais como esteróides, estabilizadores de membrana, inibidores de 5-lipoxigenase (5LO), inibidores da síntese e receptor de leucotrieno, inibidores de comutação de isótipo de IgE ou síntese de IgE, comutação de isótipo de IgG ou síntese de IgG, β-agonistas, inibidores de triptase, aspirina, inibidores de ciclooxigenase (COX), metotrexato, medicamentos anti-TNF, retuxina, inibidores de PD4, inibidores de p38, inibidores de PDE4, e anti-histaminas, para citar alguns. Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser administrados por si na forma de pró-drogas ou como composições farmacêuticas, compreendendo um ativo composto ou pró-droga.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma reação de hipersensibilidade Tipo IV, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma reação de hipersensibilidade Tipo IV, que é profilaticamente prática, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) e é administrado antes da exposição a um alérgeno.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma cascata de transdução de sinal em que JAK3 cinase desempenha um papel, compreendendo contatar uma célula que

expressa um receptor envolvido em uma tal cascata de sinalização com um composto em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma doença mediada por JAK cinase, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma doença mediada por JAK cinase, em que a doença mediada por JAK é HVGR ou GVHR, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma doença mediada por JAK cinase, em que a doença mediada por JAK é rejeição aguda ao aloenxerto, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece

um método de tratar ou prevenir uma doença mediada por JAK cinase, em que a doença mediada por JAK é rejeição crônica ao aloenxerto, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK cinase em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3).

Compostos ativos da invenção tipicamente inibem a via de JAK/Stat. A atividade de um composto específico como um inibidor de uma JAK cinase pode ser avaliada *in vitro* ou *in vivo*. Em algumas formas de realização, a atividade de um composto específico pode ser testada em um ensaio celular. Ensaios adequados incluem ensaios que determinam a inibição da atividade de fosforilação ou atividade de ATPase de uma JAK cinase. Assim, um composto é dito inibir uma atividade de uma JAK cinase se ele inibe a atividade de fosforilação ou ATPase de uma JAK cinase com uma IC_{50} de cerca de 20 μM ou menos.

Um meio de avaliar quanto à inibição é a detecção do efeito dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos na supra-regulação de produtos genéticos a jusante. No ensaio de Ramos/IL4, as células B são estimuladas com a citocina Interleucina-4 (IL-4) levando à ativação da via de JAK/Stat através da fosforilação das cinases da família JAK, JAK1 e JAK3, que por sua vez fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-6. Um dos genes supra-regulados por Stat-6 ativada é o receptor de IgE de afinidade baixa, CD23. Para estudar o efeito de inibidores (por exemplo, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descrito aqui) sobre as JAK1 e JAK3 cinases, células B de Ramos humanas são estimuladas com IL-4 humana. Vinte a 24 horas pós estímulo, as células são manchadas para a supra-regulação de CD23 e analisadas usando citometria de fluxo (FACS). Uma redução da quantidade de CD23

presente comparada às condições de controle indica que o composto de teste inibe ativamente a via de JAK cinase. Um ensaio exemplar deste tipo é descrito em maior detalhe no Exemplo 41

A atividade dos compostos ativos da invenção ainda pode ser caracterizada avaliando-se o efeito dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui sobre a resposta proliferativa de células T humanas primárias. Neste ensaio, células T humanas primárias derivadas do sangue periférico e pré ativadas através de estímulo do receptor de célula T e CD28, proliferam em cultura em resposta à citocina Interleucina-2 (IL-2). Esta resposta proliferativa é dependente da ativação de JAK1 e JAK3 tirosina cinases, que fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-5. As células T humanas primárias são incubadas com os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos na presença de IL-2 durante 72 horas e no ponto final de ensaio concentrações de ATP intracelular são medidas para avaliar a viabilidade da célula. Uma redução na proliferação celular comparada às condições de controle é indicativo de inibição da via de JAK cinase. Um ensaio exemplar deste tipo é descrito em maior detalhe no Exemplo 42

A atividade dos compostos da invenção adicionalmente pode ser caracterizada avaliando-se o efeito dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui em células epiteliais do pulmão A549 e células U937. Células epiteliais do pulmão A549 e células U937 supra-regulam a expressão de superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, efeitos do composto de teste em vias de sinalização diferentes pode ser avaliado no mesmo tipo de célula. O estímulo com IL-1β através do receptor de IL-1β ativa a via de TRAF6/NFκB resultando em supra-regulação de ICAM-1. IFNγ induz a supra-regulação de ICAM-1 através da ativação da via de JAK1/JAK2. A

supra-regulação de ICAM-1 pode ser quantificada por citometria de fluxo através de uma curva de dose de composto e valores de EC_{50} são calculados. Um ensaio exemplar destes tipo é descrito em maior detalhe nos Exemplos 43 e 44

Compostos ativos como descrito aqui geralmente inibem a via de JAK cinase com uma IC_{50} na faixa de cerca de 1 mM ou menos, como medido nos ensaios descritos aqui. Certamente, técnicos habilitados avaliarão que compostos que exibem IC_{50}s mais baixas, por exemplo na ordem de 100 μM, 75 μM, 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM, 15 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo, podem ser particularmente úteis em aplicações terapêuticas. Em exemplos onde a atividade específica para um tipo de célula particular é desejada, o composto pode ser avaliado quanto à atividade com o tipo de célula desejado e contra-triado quanto a uma carência de atividade contra outros tipos de célula. O grau desejado de "inatividade" em tais contra-triagens, ou a razão desejada de atividade *vs.* inatividade podem variar para situações diferentes, e podem ser selecionados pelo usuário.

Os compostos ativos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também inibem tipicamente a expressão estimulada de IL-4 de CD23 em células B com uma IC_{50} na faixa de cerca de 20 μM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo. Um ensaio adequado que pode ser usado é o ensaio descrito no Exemplo 41 "Ensaio para Linhagem de Célula B Ramos Estimulada com IL-4." Em certas formas de realização, os compostos ativos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos têm uma IC_{50} de menos do que ou igual a 5 μM, maior do que 5 μM mas menos do que 20 μM, maior do que 20 μM, ou maior do que 20 μM mas menos do que 50 μM no ensaio descrito no Exemplo 41

Adicionalmente, os compostos ativos de pirimidinodiamina

2,4-substituídos também inibem tipicamente uma atividade de uma célula T primária humana com uma IC_{50} na faixa de cerca de 20 μM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo. A IC_{50} contra células T primárias humanas pode ser determinada em um ensaio *in vitro* padronizado com células T primárias humanas isoladas. Um ensaio adequado que pode ser usado é o ensaio descrito no Exemplo 42 "Ensaio de Proliferação de Célula T Humana Primária Estimulada com IL-2." Em certas formas de realização, os compostos ativos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos têm uma IC_{50} de menos do que ou igual a 5 μM, maior do que 5 μM mas menos do que 20 μM, maior do que 20 μM, ou maior do que 20 μM mas menos do que 50 μM no ensaio descrito no Exemplo 42

Os compostos ativos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também inibem tipicamente a expressão de ICAM1 (CD54) induzida por exposição de IFNγ em células U937 ou A549 com uma IC_{50} na faixa de cerca de 20 μM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo. A IC_{50} contra a expressão de ICAM (CD54) em células estimuladas por IFNγ pode ser determinada em um ensaio celular funcional com uma linhagem de célula A549 ou U937 isolada. Ensaios adequados que podem ser usados são os ensaios descritos nos Exemplos 43 e 44 "Linhagem Epitelial de A549 Estimulada com IFNγ" ou "Ensaio de FACS de ICAM1 de IFNγ de U937," respectivamente. Em certas formas de realização, os compostos ativos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos têm uma IC_{50} de menos do que ou igual a 20 μM, maior do que 20 μM, ou maior do que 20 μM mas menos do que 50 μM nos ensaios descritos no Exemplo 43 ou Exemplo 44

E. Composições farmacêuticas da invenção

Composições farmacêuticas compreendendo os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui (ou pró-drogas dos

mesmos) podem ser fabricadas por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, levigação de fabricação de drágea, emulsificação, encapsulamento, captura ou liofilização convencionais. As composições podem ser formuladas em maneira convencional usando um ou mais carregadores, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente.

O composto de pirimidinodiamina 2,4-substituído ou pró-droga podem ser formulados nas composições farmacêuticas por si, ou na forma de um hidrato, solvato, N-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável, como descrito aqui. Tipicamente, tais sais são mais solúveis em soluções aquosas do que os ácidos e bases livres correspondentes, mas sais tendo solubilidade mais baixa do que os ácidos e bases livres correspondentes também podem ser formados.

Em uma forma de realização, esta invenção fornece uma formulação farmacêutica compreendendo um composto selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) ou uma pró-droga dos mesmos, e pelo menos um excipiente, diluente, conservante, ou estabilizador farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos.

Em uma outra forma de realização, os métodos podem ser praticados como um método terapêutico para o tratamento das condições descritas aqui. Assim, em uma forma de realização específica, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos (e as várias formas descritas aqui, incluindo formulações farmacêuticas compreendendo os compostos (nas várias formas)) podem ser usados para tratar as condições descritas aqui em pacientes animais, incluindo seres humanos. Os métodos geralmente compreendem administrar ao paciente uma

quantidade de um composto da invenção, ou um sal, pró-droga, hidrato ou N-óxido deste, eficaz para tratar a condição. Em uma forma de realização, o paciente é um mamífero, incluindo, mas não limitado a, bovino, eqüino, felino, canino, roedor, ou primata. Em uma outra forma de realização, o paciente é um ser humano.

Os compostos podem ser fornecidos em uma variedade de formulações e dosagens. Os compostos podem ser fornecidos em uma forma farmaceuticamente aceitável incluindo, onde o composto ou pró-droga pode ser formulado nas composições farmacêuticas por si, ou na forma de um hidrato, solvato, N-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável, como descrito aqui. Tipicamente, tais sais são mais solúveis em soluções aquosas do que os ácidos e bases livres correspondentes, mas sais tendo solubilidade mais baixa do que os ácidos e bases livres correspondentes também podem ser formados. Deve ser entendido que a referência ao composto, composto de pirimidinodiamina 2,4-substituído, ou "ativo" em debates de formulações também é intencionado a incluir, onde apropriado como conhecido àqueles de habilidade na técnica, formulação das pró-drogas dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos.

Em uma forma de realização, os compostos são fornecidos como sais farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos, como previamente observado. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem sais de adição de ácido tais como aqueles formados com ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Sais de grupos amina também podem compreender sais de amônio quaternário em que o átomo de nitrogênio amino carrega um grupo orgânico adequado tal como uma porção de alquila, alquenila, alquinila ou aralquila. Além disso, onde

os compostos da invenção carregam uma porção ácida, sais farmaceuticamente aceitáveis adequados destes podem incluir sais de metal tais como sais de metal alcalino, por exemplo sais de sódio ou potássio; e sais de metal alcalino terroso, por exemplo sais de cálcio ou magnésio.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser formados por meios convencionais, tais como reagindo-se a forma de base livre do produto com um ou mais equivalentes do ácido apropriado em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel, ou em um solvente tal como água que é removida a vácuo ou por liofilização ou por troca dos ânions de um sal existente no lugar de um outro ânion em uma resina de troca de íon adequada.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo solvatos dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e sais destes, por exemplo, hidratos.

Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ter um ou mais centros assimétricos, e podem conseqüentemente existir tanto como enantiômeros quanto como diastereoisômeros. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas dos mesmos são abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser administrados pelas vias oral, parenteral (por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal ou infusão, injeção subcutânea, ou implante), por pulverização por inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual, uretral (por exemplo, supositório uretral) ou tópica de administração (por exemplo, gel, ungüento, creme, aerossol, etc.) e podem ser formulados, sozinhos ou juntos, em formulações unitárias de dosagem adequadas contendo carregadores, adjuvantes, excipientes e veículos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos

convencionais apropriados para cada via de administração. Além do tratamento de animais de sangue quente tais como camundongos, ratos, cavalos, gado, ovelha, cachorros, gatos, macacos, etc., os compostos da invenção podem ser eficazes em seres humanos.

As composições farmacêuticas para a administração dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. As composições farmacêuticas podem ser, por exemplo, preparadas levando-se uniforme e intimamente o ingrediente ativo em associação com um carregador líquido ou um carregador sólido finamente dividido ou ambos, e depois, se necessário, formando o produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica o composto objeto ativo é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, composições farmacêuticas da invenção podem tomar uma forma adequada para virtualmente qualquer modo de administração, incluindo, por exemplo, tópico, ocular, oral, bucal, sistêmico, nasal, injeção, transdérmica, retal, vaginal, etc., ou uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação.

Para administração tópica, o(s) composto(s) seletivo(s) de JAK ou pró-droga(s) podem ser formulados como soluções, géis, ungüentos, cremes, suspensões, etc. como são bem conhecidos na técnica.

Formulações sistêmicas incluem aquelas designadas para administração por injeção, por exemplo, injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intratecal ou intraperitoneal, assim como aquelas designadas para administração transdérmica, transmucosa, oral ou pulmonar.

Preparações injetáveis úteis incluem suspensões, soluções ou emulsões estéreis do(s) composto(s) ativo(s) em veículos aquosos ou

oleosos. As composições também podem conter agentes de formulação, tais como agente de suspensão, estabilização e/ou dispersão. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de dose múltipla, e podem conter conservantes adicionadas.

Alternativamente, a formulação injetável pode ser fornecida na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, incluindo mas não limitado à água isenta de pirogênio estéril, tampão, solução de dextrose, etc., antes do uso. Para este fim, o(s) composto(s) ativo(s) podem ser secos por qualquer técnica conhecida no ramo, tal como liofilização, e reconstituídos antes do uso.

Para administração transmucosa, penetrantes apropriados para que a barreira seja permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são conhecidos na técnica.

Para administração oral, as composições farmacêuticas podem tomar a forma de, por exemplo, pastilhas expectorantes, tabletes ou cápsulas preparadas por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil metilcelulose); enchedores (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou hidrogeno fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou glicolato de amido de sódio); ou agentes umectantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Os tabletes podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica com, por exemplo, açúcares, películas ou revestimentos entéricos. Adicionalmente, as composições farmacêuticas contendo o pirimidinodiamina 2,4-substituído como ingrediente ativo ou pró-droga dos mesmos em uma forma adequada para o uso oral, também podem incluir, por exemplo, pastilhas, pastilhas expectorantes, suspensões

aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. Composições intencionadas para o uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido à técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste de agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes colorantes e agentes conservantes de modo a fornecer preparações farmaceuticamente elegantes e saborosas. Tabletes contêm o ingrediente ativo (incluindo pró-droga) em mistura com excipientes não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de tabletes. Estes excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes granulantes e desintegrantes (por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico); agentes de ligação (por exemplo amido, gelatina ou acácia); e agentes lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco). Os tabletes podem ser não revestidos ou eles podem ser revestidos por técnicas conhecidas retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e desse modo fornecer uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de duração tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser utilizado. Eles também podem ser revestidos pelas técnicas descritas nas Pat. U.S. Nºs 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar tabletes terapêuticos osmóticos para liberação de controle. As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água.

Preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, elixires, soluções, xaropes ou suspensões, ou elas podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas

podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas); agentes de emulsificação (por exemplo, lecitina ou acácia); veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos, álcool etílico, cremophore® ou óleos vegetais fracionados); e conservantes (por exemplo, metil ou propil-p-hidroxibenzoatos ou ácido sórbico). As preparações também podem conter sais tampão, agentes conservantes, flavorizantes, colorantes e adoçantes como apropriado.

Preparações para administração oral podem ser formuladas adequadamente para fornecer liberação controlada do composto ativo ou pró-droga, como é bem conhecido.

Para administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes ou pastilhas expectorantes formulados em maneira convencional.

Para as vias retal e vaginal de administração, o(s) composto(s) ativo(s) podem ser formulados como soluções (para retenção de enemas) supositórios ou ungüentos contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Para administração nasal ou administração por inalação ou insuflação, o(s) composto(s) ativo(s) ou pró-droga(s) podem ser convenientemente liberados na forma de uma pulverização por aerossol de embalagens pressurizadas ou um nebulizador com o uso de um propulsor adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo-se uma válvula para liberar uma quantidade dosada. Cápsulas e cartuchos para o uso em um inalador ou

insuflador (por exemplo cápsulas e cartuchos compreendidos de gelatina) podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada tal como lactose ou amido.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão injetável estéril aquosa ou oleaginosa. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetáveis estéreis em um diluente ou solvente parenteralmente aceitáveis não tóxicos. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal ou uretral do medicamento. Em formas de realização particulares, os compostos podem ser formulados como supositórios uretrais, por exemplo, para o uso no tratamento de condições de fertilidade, particularmente em homens, por exemplo, para o tratamento de disfunção testicular.

De acordo com a invenção, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser usados para fabricar uma composição ou medicamento, incluindo medicamentos adequados para administração retal ou uretral. A invenção também diz respeito a métodos para fabricar composições incluindo compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos em uma forma que é adequada para administração uretral ou retal, incluindo supositórios.

Para uso tópico, cremes, ungüentos, geléias, géis, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser utilizados. Em certas formas de realização, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser formulados

para administração tópica com polietileno glicol (PEG). Estas formulações podem compreender opcionalmente ingredientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais tais como diluentes, estabilizadores e/ou adjuvantes. Em formas de realização particulares, as formulações tópicas são formuladas para o tratamento de condições alérgicas e/ou condições de pele incluindo psoríase, dermatite de contato e dermatite atópica, entre outras descritas aqui.

De acordo com a invenção, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser usados para fabricar uma composição ou medicamento, incluindo medicamentos adequados para administração tópica. A invenção também diz respeito a métodos para fabricar composições incluindo compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos em uma forma que é adequada para administração tópica.

De acordo com a presente invenção, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também podem ser liberados por qualquer um de uma variedade de dispositivos e métodos de inalação conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo: Pat. U.S. Nº 6.241.969; Pat. U.S. Nº 6.060.069; Pat. U.S. Nº 6.238.647; Pat. U.S. Nº 6.335.316; Pat. U.S. Nº 5.364.838; Pat. U.S. Nº 5.672.581; WO96/32149; WO95/24183; Pat. U.S. Nº 5.654.007; Pat. U.S. Nº 5.404.871; Pat. U.S. Nº 5.672.581; Pat. U.S. Nº 5.743.250; Pat. U.S. Nº 5.419.315; Pat. U.S. Nº 5.558.085; WO98/33480; Pat. U.S. Nº 5.364.833; Pat. U.S. Nº 5.320.094; Pat. U.S. Nº 5.780.014; Pat. U.S. Nºs 5.658.878; 5.518.998; 5.506.203; Pat. U.S. Nº 5.661.130; Pat. U.S. Nº 5.655.523; Pat. U.S. Nº 5.645.051; Pat. U.S. Nº 5.622.166; Pat. U.S. Nº 5.577.497; Pat. U.S. Nº 5.492.112; Pat. U.S. Nº 5.327.883; Pat. U.S. Nº 5.277.195; Ped. de Pat. U.S. Nº 20010041190; Ped. de Pat. U.S. Nº 20020006901; e Ped. de Pat. U.S. Nº 20020034477.

Incluídos entre os dispositivos que podem ser usados para

administrar exemplos particulares dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos são aqueles bem conhecidos na técnica, tais como, inaladores de dose medida, nebulizadores líquidos, inaladores de pó seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos, e semelhantes. Outra tecnologia adequada para a administração de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos particulares inclui aerossolizadores eletroidrodinâmicos.

Além disso, o dispositivo de inalação é preferivelmente prático, no sentido de ser fácil para o uso, pequeno o bastante para carregar convenientemente, capaz de fornecer doses múltiplas, e durável. Alguns exemplos específicos de dispositivos de inalação comercialmente disponíveis são Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), o nebulizador Ultravent (Mallinckrodt), o nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) o inalador de dose medida Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC), ou semelhantes. Em uma forma de realização, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser liberados por um inalador de pó seco ou um pulverizador.

Como aqueles habilitados na técnica reconhecerão, a formulação de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos, a quantidade da formulação liberada, e a duração da administração de uma dose única dependem do tipo de dispositivo de inalação utilizado assim como outros fatores. Para alguns sistemas de liberação por aerossol, tais como nebulizadores, a freqüência de administração e duração do tempo para o qual o sistema é ativado dependerá principalmente da concentração de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos no aerossol. Por exemplo, períodos mais curtos de administração podem ser usados em concentrações mais altas de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos na solução do nebulizador. Dispositivos tais como inaladores de dose medida podem produzir concentrações de aerossol mais altas, e

podem ser operados durante períodos mais curtos para liberar a quantidade desejada de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos em algumas formas de realização. Dispositivos tais como inaladores de pó seco liberam o agente ativo até que uma carga dada de agente seja expelida do dispositivo. Neste tipo de inalador, a quantidade de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos em uma quantidade dada do pó determina a dose liberada em uma administração única. A formulação de pirimidinodiamina 2,4-substituído é selecionada para produzir o tamanho de partícula desejado no dispositivo de inalação escolhido.

Formulações de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos para administração a partir de um inalador de pó seco podem tipicamente incluir um pó seco finamente dividido contendo compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos, mas o pó também pode incluir um agente encorpante, tampão, carregador, excipiente, um outro aditivo, ou semelhantes. Aditivos podem ser incluídos em uma formulação de pó seco de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos, por exemplo, para diluir o pó conforme necessário para liberação a partir do inalador de pó particular, para facilitar o processamento da formulação, para fornecer propriedades em pó vantajosas para a formulação, para facilitar dispersão de pó do dispositivo de inalação, para estabilizar à formulação (por exemplo, antioxidantes ou tampões), para fornecer sabor à formulação, ou semelhantes. Aditivos típicos incluem mono-, di-, e polissacarídeos; álcoois de açúcar e outros polióis, tais como, por exemplo, lactose, glicose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trealose, sacarose, manitol, amido, ou combinações destes; tensoativos, tais como sorbitóis, difosfatidil colina, ou lecitina; ou semelhantes.

A presente invenção também diz respeito a uma composição farmacêutica incluindo compostos de pirimidinodiamina 2,4-

substituídos adequados para administração por inalação. De acordo com a invenção, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos podem ser usados para fabricar uma composição ou medicamento, incluindo medicamentos adequados para administração por inalação. A invenção também diz respeito a métodos para fabricar composições incluindo compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos em uma forma que é adequada para administração, incluindo administração por inalação. Por exemplo, uma formulação de pó seco pode ser fabricada em vários modos, usando técnicas convencionais, tal como descrito em qualquer uma das publicações mencionadas acima e incorporadas expressamente aqui por referência, e por exemplo, Baker, *et al.*, Pat. U.S. Nº 5.700.904, a divulgação inteira da qual é incorporada expressamente aqui por referência. Partículas na faixa de tamanho apropriado para deposição máxima no trato respiratório inferior podem ser fabricadas por micronização, moagem, ou semelhantes. E uma formulação líquida pode ser fabricada dissolvendo-se os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos em um solvente adequado, tal como água, em um pH apropriado, incluindo tampões ou outros excipientes.

Composições farmacêuticas compreendendo os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui (ou pró-drogas dos mesmos) podem ser fabricadas por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, levigação de fabricação de drágea, emulsificação, encapsulamento, captura ou liofilização convencionais. As composições podem ser formuladas em maneira convencional usando um ou mais carregadores, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis que facilitam o processamento dos compostos ativos nas preparações que podem ser usadas farmaceuticamente.

Para administração ocular, o(s) composto(s) de pirimidinodiamina 2,4-substituído(s) ou pró-droga(s) podem ser

formulados como uma solução, emulsão, suspensão, etc. adequadas para administração ao olho. Uma variedade de veículos adequados para administrar compostos ao olho são conhecidas na técnica. Exemplos específicos não limitantes são descritos na Patente U.S. Nº 6.261.547; Patente U.S. Nº 6.197.934; Patente U.S. Nº 6.056.950; Patente U.S. Nº 5.800.807; Patente U.S. Nº 5.776.445; Patente U.S. Nº 5.698.219; Patente U.S. Nº 5.521.222; Patente U.S. Nº 5.403.841; Patente U.S. Nº 5.077.033; Patente U.S. Nº 4.882.150; e Patente U.S. Nº 4.738.851.

Para a liberação prolongada, o(s) composto(s) de pirimidinodiamina 2,4-substituído(s) ou pró-droga(s) podem ser formulados como um preparação de depósito para a administração por implantação ou injeção intramuscular. O ingrediente ativo pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon, ou como derivados frugalmente solúveis, por exemplo, como um sal frugalmente solúvel. Alternativamente, sistemas de liberação transdérmica fabricados como um disco adesivo ou emplastro que liberam lentamente o(s) composto(s) ativo(s) para absorção percutânea podem ser usados. Para este fim, realçadores de permeação podem ser usados para facilitar a penetração transdérmica do(s) composto(s) ativo(s). Emplastros transdérmicos adequados são descritos por exemplo, na Patente U.S. Nº 5.407.713.; Patente U.S. Nº 5.352.456; Patente U.S. Nº 5.332.213; Patente U.S. Nº 5.336.168; Patente U.S. Nº 5.290.561; Patente U.S. Nº 5.254.346; Patente U.S. Nº 5.164.189; Patente U.S. Nº 5.163.899; Patente U.S. Nº 5.088.977; Patente U.S. Nº 5.087.240; Patente U.S. Nº 5.008.110; e Patente U.S. Nº 4.921.475.

Alternativamente, outros sistemas de liberação farmacêutica podem ser utilizados. Lipossomos e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação que podem ser usados para

liberar composto(s) ativo(s) ou pró-droga(s). Certos solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido (DMSO) também podem ser utilizados, embora usualmente ao custo de maior toxicidade.

As composições farmacêuticas, se desejado, podem ser apresentadas em um acondicionamento ou dispositivo dispensador que podem conter uma ou mais formas de dosagem unitária contendo o(s) composto(s) ativo(s). O acondicionamento pode, por exemplo, compreender folha de metal ou plástico, tal como um acondicionamento em blister. O acondicionamento ou dispositivo dispensador podem ser acompanhados por instruções para a administração.

O(s) composto(s) de pirimidinodiamina 2,4-substituído(s) ou pró-droga(s) descritas aqui, ou composições destes, geralmente serão usados em uma quantidade eficaz para obter o resultado intencionado, por exemplo em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a condição particular a ser tratada. O(s) composto(s) podem ser administrados terapeuticamente para obter o benefício terapêutico ou profilaticamente para obter benefício profilático. Por benefício terapêutico é significado erradicação ou melhora do distúrbio subjacente que é tratado e/ou erradicação ou melhora de um ou mais dos sintomas associados com o distúrbio subjacente tal que o paciente relate uma melhora na sensação ou condição, não obstante de que o paciente ainda pode ser afligido com o distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um composto a um paciente sofrendo de uma alergia fornece benefício terapêutico não apenas quando a resposta alérgica subjacente é erradicada ou melhorada, mas também quando o paciente relata uma diminuição na severidade ou duração dos sintomas associados com a alergia a seguir da exposição ao alérgeno. Como um outro exemplo, benefício terapêutico no contexto de asma inclui uma melhora na respiração a seguir do início de um ataque asmático, ou uma redução na freqüência ou severidade de episódios

asmáticos. Como um outro exemplo específico, benefício terapêutico no contexto de rejeição ao transplante inclui a capacidade para aliviar um episódio de rejeição aguda, tal como por exemplo, HVGR ou GVHR, ou a capacidade para prolongar o período de tempo entre o início dos episódios de rejeição aguda e/ou início de rejeição crônica. Benefício terapêutico também inclui parar ou reduzir a progressão da doença, não obstante de se a melhora for realizada.

A quantidade de composto administrado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo, por exemplo, a condição particular que é tratada, o modo de administração, a severidade da condição que é tratada e a idade e peso do paciente, a biodisponibilidade do composto ativo particular, etc. A determinação de uma dosagem eficaz está bem dentro das capacidades daqueles habilitados na técnica.

Como conhecido por aqueles de habilidade na técnica, a dosagem preferida de compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos também dependerá da idade, peso, saúde geral e severidade da condição do indivíduo que é tratado. A dosagem também pode precisar ser adaptada ao sexo do indivíduo e/ou onde administrada por inalação, à capacidade do pulmão do indivíduo. A dosagem também pode ser adaptada aos indivíduos sofrendo de mais do que uma condição ou aqueles indivíduos que têm condições adicionais que afetam a capacidade do pulmão e a capacidade para respirar normalmente, por exemplo, enfisema, bronquite, pneumonia, infecções respiratórias, etc. Dosagem, e freqüência de administração dos compostos ou pró-drogas dos mesmos, também dependerão de se os compostos são formulados para tratamento de episódios agudos de uma condição ou para o tratamento profilático de um distúrbio. Por exemplo, episódios agudos de condições alérgicas, incluindo asma relacionada à alergia, rejeição ao transplante, etc. Um médico habilitado será capaz de determinar a dose ideal para um

indivíduo particular.

Para administração profilática, o composto pode ser administrado a um paciente em risco de desenvolver uma das condições previamente descritas. Por exemplo, se ele for desconhecido ou um paciente for alérgico a um medicamento particular, o composto pode ser administrado antes da administração do medicamento para evitar ou melhorar uma resposta alérgica ao medicamento. Alternativamente, a administração profilática pode ser aplicada para evitar o início de sintomas em um paciente diagnosticado com o distúrbio subjacente. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um sofredor de alergia antes da exposição esperada ao alérgeno. Compostos também podem ser administrados profilaticamente a indivíduos saudáveis que são repetidamente expostos aos agentes conhecidos a uma das enfermidades acima descritas para prevenir o início do distúrbio. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um indivíduo saudável que é repetidamente exposto a um alérgeno conhecido induzir alergias, tal como látex, em um esforço para impedir que o indivíduo desenvolva uma alergia. Alternativamente, um composto pode ser administrado a um paciente sofrendo de asma antes de participar em atividades que provocam ataques de asma para diminuir a severidade, ou evitar completamente, um episódio asmático.

No contexto de rejeição ao transplante, o composto pode ser administrado enquanto o paciente não estiver tendo uma reação de rejeição aguda para evitar o início da rejeição e/ou antes do aparecimento de indicações clínicas de rejeição crônica.

A quantidade de composto administrado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo, por exemplo, a indicação particular que é tratada, o modo de administração, se o benefício desejado for profilático ou terapêutico, a severidade da indicação que é tratada e a idade e peso do

paciente, a biodisponibilidade do composto ativo particular, etc. Determinação de uma dosagem eficaz está bem dentro das capacidades daqueles habilitados na técnica.

Dosagens eficazes podem ser estimadas inicialmente de ensaios *in vitro*. Por exemplo, uma dosagem inicial para o uso em animais pode ser formulada para obter uma concentração de sangue ou soro circulante do composto ativo que está em ou acima de uma IC_{50} do composto particular como medido em um ensaio in vitro. O cálculo de dosagens para obter tais concentrações de sangue ou soro circulantes considerando a biodisponibilidade do composto particular está bem dentro das capacidades de técnicos habilitados. Para orientação, o leitor é referido a Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, páginas 1-46, última edição, Pergamagon Press, e as referências citadas neste.

Dosagens iniciais também podem ser estimadas a partir de dados *in vivo*, tais como modelos de animal. Modelos de animal úteis para testar a eficácia de compostos para tratar ou prevenir as várias doenças descritas acima são bem conhecidos na técnica. Modelos de animal adequados de reações de hipersensibilidade ou alérgicas são descritos em Foster, (1995) Allergy 50(Supl 21):6-9, debate 34-38 e Tumas *et al.*, (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Modelos de animal adequados de rinite alérgica são descritos em Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 e Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Modelos de animal adequados de conjuntivite alérgica são descritos em Carreras *et al.*, (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga *et al.*, (1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50; e Kunert *et al.*, (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489. Modelos de animal adequados de mastocitose

sistêmica são descritos em O'Keefe *et al.*, (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 e Bean-Knudsen *et al.*, (1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92. Modelos de animal adequados de síndrome de IgE excessivamente ativa são descritos em Claman *et al.*, (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Modelos de animal adequados de linfoma de célula B são descritos em Hough *et al.*, (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 e Hakim *et al.*, (1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511. Modelos de animal adequados de distúrbios atópicos tais como dermatite atópica, eczema atópico e asma atópica são descritos em Chan *et al.*, (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):9 -983 e Suto *et al.*, (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Supl 1):70-75. Modelos de animal adequados de rejeição ao transplante, tais como modelos de HVGR são descritos em O'Shea *et al.*, (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784; e Chengelian *et al.*, (2003), Science 302:875-878. Técnicos comumente habilitados podem adaptar-se rotineiramente a tal informação para determinar dosagens adequadas para a administração humana.

Quantidades de dosagem tipicamente estarão na faixa de cerca de 0,0001 ou 0,001 ou 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia, mas podem ser mais altas ou mais baixas, dependendo, entre outros fatores, da atividade do composto, sua biodisponibilidade, do modo de administração e vários fatores debatidos acima. Quantidade de dosagem e intervalo podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos do(s) composto(s) que são suficientes para manter efeito terapêutico ou profilático. Por exemplo, os compostos podem ser administrados uma vez por semana, várias vezes por semana (por exemplo, dia sim, dia não), uma vez por dia ou múltiplas vezes por dia, dependendo, entre outras coisas, do modo de administração, da indicação específica a ser tratada e do julgamento da prescrição do clínico. Em

casos de administração local ou absorção seletiva, tais como administração tópica local, a concentração local eficaz de composto(s) ativo(s) não pode estar relacionada à concentração plasmática. Técnicos habilitados serão capazes de otimizar dosagens local eficazes sem experimentação indevida.

Preferivelmente, o(s) composto(s) fornecerão benefício terapêutico ou profilático sem causar toxicidade substancial. A toxicidade do(s) composto(s) pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão. A razão da dose entre efeito tóxico e terapêutico (ou profilático) é o índice terapêutico. Compostos(s) que exibem índices terapêuticos altos são preferidos.

A divulgação antecedente que pertence às necessidades de dosagem para os compostos de pirimidinodiamina 2,4-sustituídos é pertinente às dosagens necessárias para pró-drogas, com a realização, evidente ao técnico habilitado, que a quantidade de pró-droga(s) administrada também dependerá de uma variedade de fatores, incluindo, por exemplo, a biodisponibilidade do(s) pró-droga(s) particular(es), a taxa de conversação e eficiência em composto de medicamento ativo sob a via selecionada de administração, etc. Determinação de uma dosagem eficaz de pró-droga(s) para um uso particular e modo de administração está bem dentro das capacidades daqueles habilitados na técnica.

Dosagens eficazes podem ser estimadas inicialmente de ensaios de atividade e metabolismo *in vitro*. Por exemplo, uma dosagem inicial de pró-droga para o uso em animais pode ser formulada para obter uma concentração de sangue ou soro circulante do composto ativo do metabólito que está em ou acima de uma IC_{50} do composto particular como medido em um ensaio *in vitro*, tal como o CHMC ou BMMC *in vitro* e outros ensaios *in vitro* descritos no pedido U.S. Serial Nº 10/355.543 depositado em 31 de Janeiro de 2003 (US2004/0029902A1),

pedido internacional Serial Nº PCT/US03/03022 depositado em 31 de Janeiro de 2003 (WO 03/063794), pedido U.S. Serial Nº 10/631.029 depositado em 29 de Julho de 2003, pedido internacional Serial Nº PCT/US03/24087 (WO2004/014382), pedido U.S. Serial Nº 10/903.263 depositado em 30 de Julho de 2004, e pedido internacional Serial Nº PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Dosagens calculadas para obter tais concentrações de sangue ou soro circulantes considerando a biodisponibilidade da pró-droga particular por intermédio da via desejada de administração está bem dentro das capacidades de técnicos habilitados. Para orientação, o leitor é referido a Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, páginas 1-46, última edição, Pagamonon Press, e as referências citadas neste.

Também são fornecidos kits para a administração do pirimidinodiamina 2,4-substituído, pró-droga do mesmo ou formulações farmacêuticas compreendendo o composto, que podem incluir uma quantidade de dosagem de pelo menos um pirimidinodiamina 2,4-substituído ou uma composição compreendendo pelo menos um pirimidinodiamina 2,4-substituído como divulgado aqui. Kits podem compreender ainda acondicionamento adequado e/ou instruções para o uso do composto. Kits também pode compreender meios para a liberação de o pelo menos um pirimidinodiamina 2,4-substituído ou composições compreendendo pelo menos um pirimidinodiamina 2,4-substituído, tais como um inalador, dispensador de pulverização (por exemplo pulverização nasal), seringa para injeção ou acondicionamento pressurizada para cápsulas, tabletes, supositórios, ou outro dispositivo como descrito aqui.

Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser montados na forma de kits. O kit fornece o composto e reagentes para

preparar uma composição para administração. A composição pode estar em uma forma seca ou liofilizada, ou em uma solução, particularmente uma solução estéril. Quando a composição está em uma forma seca, o reagente pode compreender um diluente farmaceuticamente aceitável para preparar uma formulação líquida. O kit pode conter um dispositivo para administração ou para dispensar as composições, incluindo, mas não limitado a seringa, pipeta, emplastro transdérmico, ou inalador.

Os kits podem incluir outros compostos terapêuticos para o uso em combinação com os compostos descritos aqui. Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos são compostos imunossupressores ou anti-alérgenos. Estes compostos podem ser fornecidos em uma forma separada, ou misturados com os compostos da presente invenção.

Os kits incluirão instruções apropriadas para preparação e administração da composição, efeitos colaterais das composições, e qualquer outra informação relevante. As instruções podem estar em qualquer formato adequado, incluindo, mas não limitado a, impresso, videoteipe, disco legível em computador, ou disco óptico.

Em uma forma de realização, esta invenção fornece um kit compreendendo um composto selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) ou uma pró-droga dos mesmos, acondicionamento e instruções para o uso.

Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um kit compreendendo a formulação farmacêutica compreendendo um composto selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui, e dos compostos da Tabela XI (CAS Reg. Nº 845817-97-2, CAS Reg. Nº 841290-42-4, e CAS Reg. Nº 841290-41-3) ou uma pró-droga dos mesmos, e pelo menos um excipiente, diluente, conservante, ou estabilizador farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos,

acondicionamento, e instruções para o uso.

Em um outro aspecto da invenção, os kits para tratar um indivíduo que sofre ou é suscetível às condições descritas aqui são fornecidos, compreendendo um recipiente compreendendo uma quantidade de dosagem de um pirimidinodiamina 2,4-substituído ou composição como divulgado aqui, e instruções para o uso. O recipiente pode ser qualquer um daqueles conhecidos na técnica e apropriado para armazenamento e liberação de formulações orais, intravenosas, tópicas, retais, uretrais, ou inaladas.

Kits também podem ser fornecidos que contêm dosagens suficientes do pirimidinodiamina 2,4-substituído ou composição para fornecer tratamento eficaz para um indivíduo durante um período prolongado, tal como uma semana, 2 semanas, 3, semanas, 4 semanas, 6 semanas ou 8 semanas ou mais.

F. Síntese geral dos compostos da invenção

Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas da invenção podem ser sintetizados por intermédio de uma variedade de vias sintéticas diferentes usando materiais de partida comercialmente disponíveis e/ou materiais de partida preparados por métodos sintéticos convencionais. Métodos exemplares adequados que podem ser rotineiramente adaptados para sintetizar os compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas da invenção são encontrados na Patente U.S. Nº 5.958.935, a divulgação da qual é incorporada aqui por referência. Exemplos específicos que descrevem a síntese de numerosos compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas, assim como intermediários portanto, são descritos no Pedido U.S. copendente Serial Nº 10/355.543, depositado em 31 de Janeiro de 2003 (US2004/0029902A1), os conteúdos do qual são incorporados aqui por referência. Métodos exemplares adequados que podem ser rotineiramente

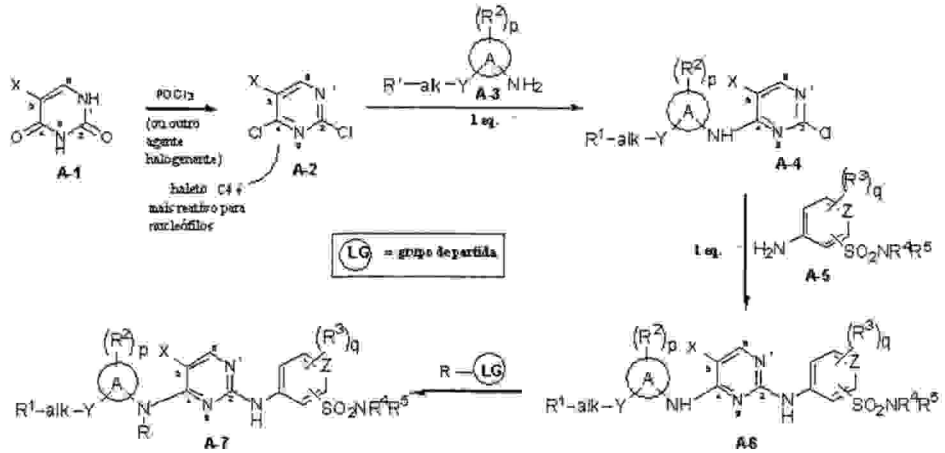
usados e/ou adaptados para sintetizar compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos ativos também podem ser encontrados no Pedido Internacional Serial Nº PCT/US03/03022 depositado em 31 de Janeiro de 2003 (WO 03/063794), Pedido U.S. Serial Nº 10/631.029 depositado em 29 de Julho de 2003, Pedido Internacional Serial Nº PCT/US03/24087 (WO2004/014382), Pedido U.S. Serial Nº 10/903.263 depositado em 30 de Julho de 2004, e Pedido Internacional Serial Nº PCT/US2004/24716 (WO005/016893), as divulgações dos quais são incorporadas aqui por referência. Todos os compostos descritos aqui (incluindo pró-drogas) podem ser preparados por adaptação de rotina destes métodos.

Métodos sintéticos exemplares específicos para os pirimidinodiaminas 2,4-substituídos descritos aqui também são descritos nos Exemplos 1 a 40, abaixo. Aqueles de habilidade na técnica também serão capazes de adaptar facilmente estes exemplos para a síntese de pirimidinodiaminas 2,4-substituídos adicionais como descrito aqui.

Uma variedade de vias sintéticas exemplares que podem ser usadas para sintetizar os compostos de 2,4-pirimidinodiamina da invenção são descritas nos Esquemas (I) a (VII), abaixo. Estes métodos podem ser rotineiramente adaptados para sintetizar os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e pró-drogas descritas aqui.

Em uma forma de realização exemplar, os compostos podem ser sintetizados de uracilas substituídos ou não substituídos como ilustrado no Esquema (I), abaixo:

Esquema I



I

No Esquema (I), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X,Y e Z são como definidos aqui. De acordo com o Esquema (I), uracila A-1 é dialogenado nas posições 2 e 4 usando um agente halogenante padrão tal como $POCl_3$ (ou outro agente halogenante padrão) sob condições padrão para produzir 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependendo do substituinte X, em pirimidinodiamina A-2, o cloreto na posição C4 é mais reativo para nucleófilos do que o cloreto na posição C2. Esta reatividade diferencial pode ser explorada para sintetizar 2,4-pirimidinodiaminas A-7 reagindo-se primeiro 2,4-dicloropirimidina A-2 com um equivalente de amina A-3, produzindo 4N-substituído-2-cloro-4-pirimidinoamina A-4, seguido por amina A-5 para produzir um derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-6, onde nitrogênio N4 pode ser seletivamente alquilado para fornecer compostos da fórmula A-7.

Tipicamente, o haleto C4 é mais reativo para nucleófilos, como ilustrado no Esquema. Entretanto, como será reconhecido por técnicos habilitados, a identidade do substituinte X pode alterar esta reatividade. Por exemplo, quando X é trifluorometila, uma mistura 50:50 de 4N-substituído-4-pirimidinoamina A-4 e do 2N-substituído-2-pirimidinoamina correspondente é obtida. A regiosseletividade da reação também pode ser controlada ajustando-se o solvente e outras condições sintéticas (tais como temperatura), como é bem conhecido na técnica.

As reações representadas no Esquema (I) podem proceder

mais rapidamente quando as misturas de reação são aquecidas por intermédio de microondas. Quando aquecidas nesta forma, as condições seguintes podem ser usadas: aquecer a 175° C em etanol durante 5 a 20 min. em um Reator de Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Sweden) em um tubo selado (em pressão de 20 bar).

Os materiais de partida de uracila 1 podem ser adquiridos de fontes comerciais ou preparados usando técnicas padrão da química orgânica. Uracilas comercialmente disponíveis que podem ser usadas como materiais de partida no Esquema (I) incluem, por via de exemplo e não limitação, uracila (Aldrich #13,078-8; CAS Registro 66-22-8); 5-bromouracila (Aldrich #85,247-3; CAS Registro 51-20-7; 5-fluorouracila (Aldrich #85,847-1; CAS Registro 51-21-8); 5-iodouracila (Aldrich #85,785-8; CAS Registro 696-07-1); 5-nitrouracila (Aldrich #85,276-7; CAS Registro 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracila (Aldrich #22,327-1; CAS Registro 54-20-6). Uracilas 5-substituídos adicionais são disponíveis da General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA e/ou Interchim, Cedex, France, ou podem ser preparados usando técnicas padrão. Referências de livro-texto que mostram métodos sintéticos adequados são fornecidas *infra*.

Aminas A-3 e A-5 podem ser adquiridas de fontes comerciais ou, alternativamente, podem ser sintetizadas utilizando técnicas padrão. Por exemplo, aminas adequadas podem ser sintetizadas de precursores nitro usando química padrão. Reações exemplares específicas são fornecidas na seção de Exemplos. Ver também Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. e John Wiley & Sons, Inc.

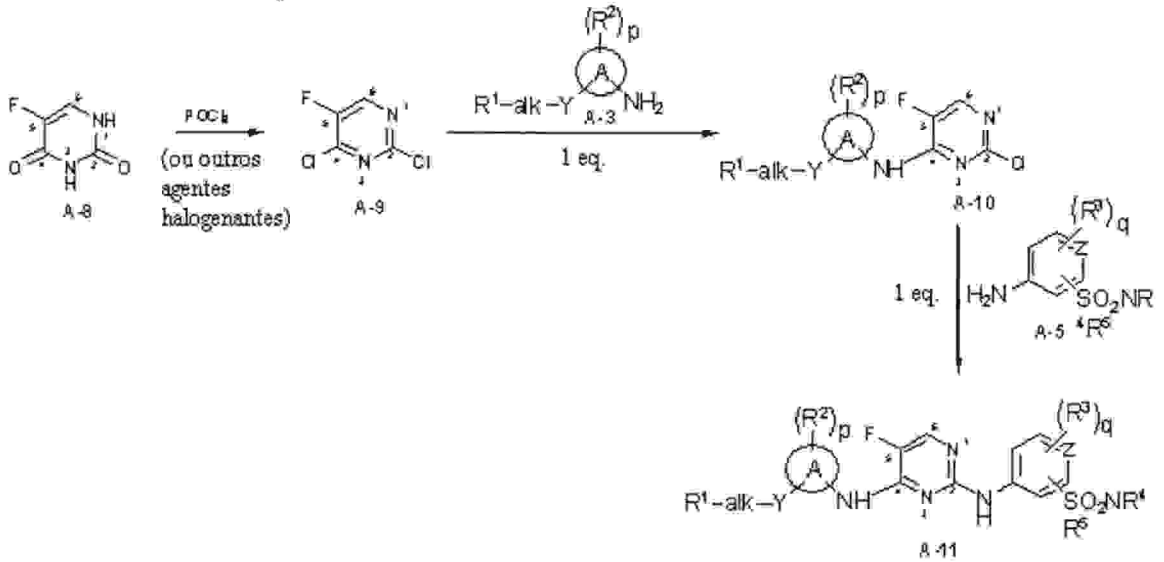
Técnicos habilitados reconhecerão que em alguns exemplos, aminas A-3 e A-5 e/ou substituinte X em uracila A-1 podem incluir grupos funcionais que requerem proteção durante a síntese. A

identidade exata de qualquer grupo de proteção usado dependerá da identidade do grupo funcional a ser protegido, e estará evidente àqueles de habilidade na técnica. Orientação para selecionar grupos de proteção apropriados, assim como estratégias sintéticas para sua ligação e remoção, podem ser encontradas, por exemplo, em Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999) e as referências citadas neste (em seguida "Greene & Wuts").

Assim, grupo de proteção refere-se a um grupo de átomos que, quando ligados a um grupo funcional reativo em uma molécula, mascaram, reduzem ou impedem a reatividade do grupo funcional. Tipicamente, um grupo de proteção pode ser seletivamente removido como desejado durante o curso de uma síntese. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Greene e Wuts, como mencionado acima, e adicionalmente, em Harrison *et al.*, Compendium of Synthetic Organic Metods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Grupos de proteção amino representativos incluem, mas não são limitados a, formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila ("CBZ"), terc-butoxicarbonila ("Boc"), trimetilsilila ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanossulfonila ("TES"), grupos tritila e tritila substituído, aliloxicarbonila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonila ("NVOC") e semelhantes. Grupos de proteção hidroxila representativos incluem, mas não são limitados a, aqueles onde o grupo hidroxila é acilado para formar ésteres de acetato e benzoato ou alquilado para formar éteres benzílicos e tritílicos, assim como éteres alquílicos, éteres tetraidropiranílicos, éteres trialquilsilílicos (por exemplo, grupos TMS ou TIPPS) e éteres alílicos.

Uma forma de realização específica do Esquema (I) utilizando 5-fluorouracila (Aldrich #32,937-1) como um material de partida é ilustrada no Esquema (Ia), abaixo:

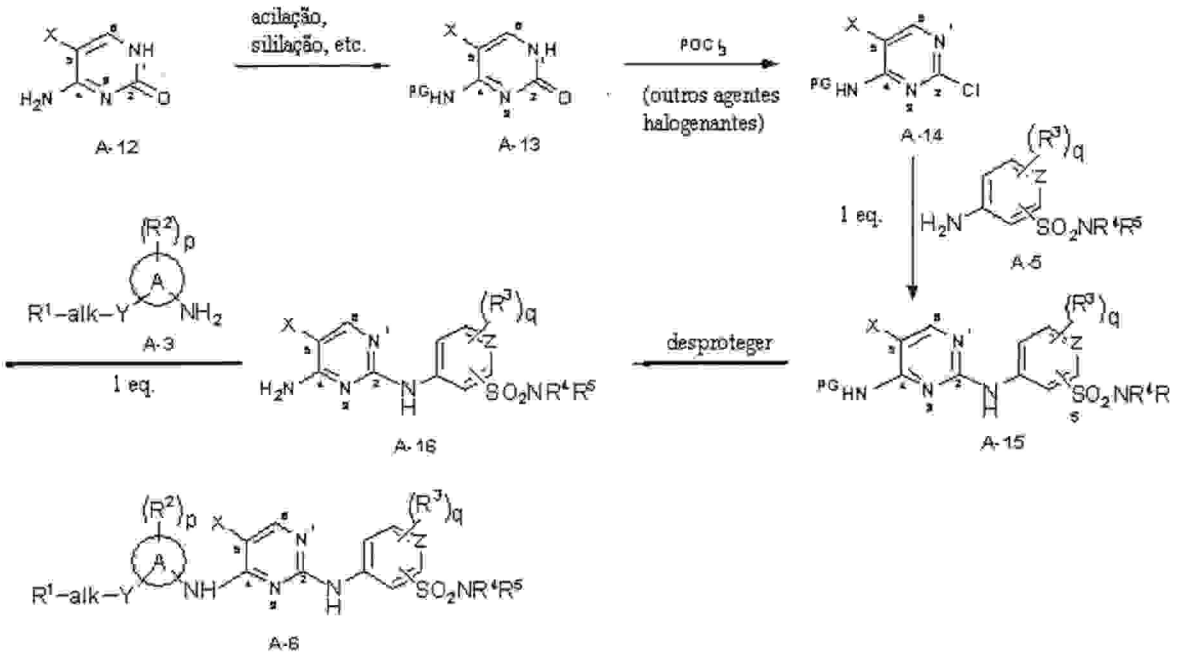
Esquema Ia



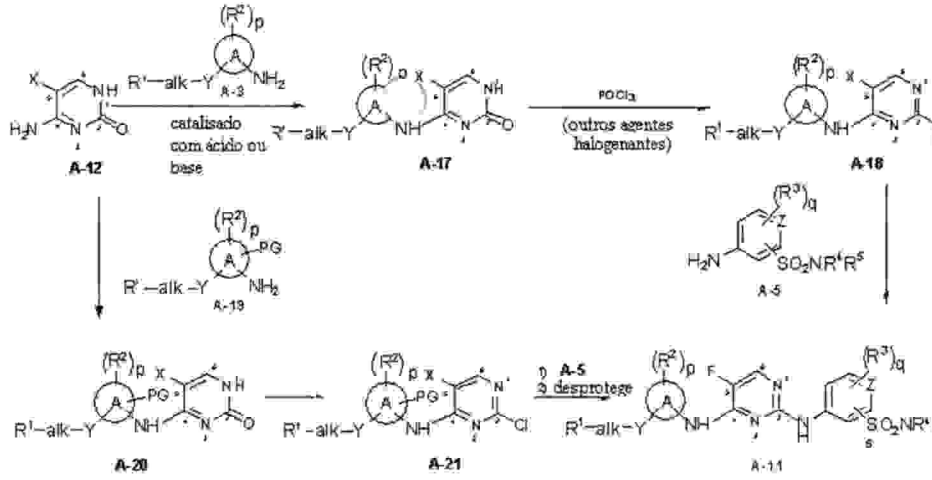
No Esquema (Ia), anel A, R^1,$(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5,Y e Z são como previamente definidos para o Esquema (I). 2N,4N-Dissubstituído-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina assimétrico A-11 pode ser obtido reagindo-se 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-9 com um equivalente de amina A-3 (para produzir 2-cloro-N4-substituído-5-fluoro-4-pirimidinoamina A-10) seguido por um ou mais equivalentes de amina A-5.

Em uma outra forma de realização exemplar, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser sintetizados de citosinas substituídas ou não substituídas como ilustrado nos Esquemas (IIa) e (IIb), abaixo:

Esquema IIa



Esquema IIb



Nos Esquemas (IIa) e (IIb), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X,Y e Z são como previamente definidos para o Esquema (I) e PG representa um grupo de proteção. Referindo-se ao Esquema (IIa), a amina exocíclica C4 de citosina A-12 é primeiro protegida com um grupo de proteção adequado PG para produzir citosina N4-protegida A-13. Para orientação específica com respeito aos grupos de proteção úteis neste contexto, ver Vorbrüggen e Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, páginas 1-631 ("Vorbrüggen"). Citosina protegida A-13 é halogenada na posição C2 usando um reagente de halogenação padrão sob condições padrão para produzir

2-cloro-4N-protegido-4-pirimidinoamina A-14. Reação com amina A-5 fornece A-15, que em desproteção da amina exocíclica C4, fornece A-16. Reação de A-16 com amina A-3 produz derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-6.

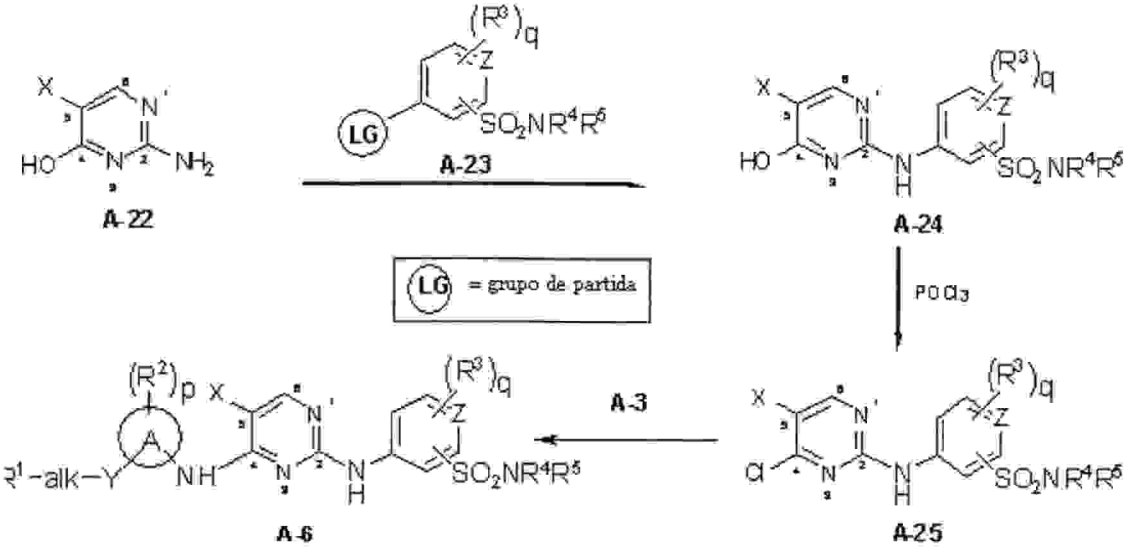
Alternativamente, referindo-se ao Esquema (IIb), citosina A-12 pode ser reagida com amina A-3 ou amina protegida A-19 para produzir citosina N4-substituída A-17 ou A-20, respectivamente. Estas citosinas substituídas depois podem ser halogenadas como previamente descrito, desprotegidas (no caso de citosina N4-substituída A-20) e reagida com amina A-5 para produzir um 2,4-pirimidinodiamina A-11.

Citosinas comercialmente disponíveis que podem ser usadas como materiais de partida nos Esquemas (IIa) e (IIb) incluem, mas não são limitadas a, citosina (Aldrich #14,201-8; CAS Registro 71-30-7); N^4-acetilcitosina (Aldrich #37,791-0; CAS Registro 14631-20-0); 5-fluorocitosina (Aldrich #27,159-4; CAS Registro 2022-85-7); e 5-(trifluorometil)-citosina. Outras citosinas adequadas úteis como materiais de partida nos Esquemas (IIa) são disponíveis da General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA e/ou Interchim, Cedex, France, ou podem ser preparadas usando técnicas padrão. Referências de livro-texto que mostram métodos sintéticos adequados são fornecidas *infra*.

Ainda em uma outra forma de realização exemplar, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser sintetizados de 2-amino-4-pirimidinóis substituídos ou não substituídos como ilustrado no Esquema (III), abaixo:

212

Esquema (III)

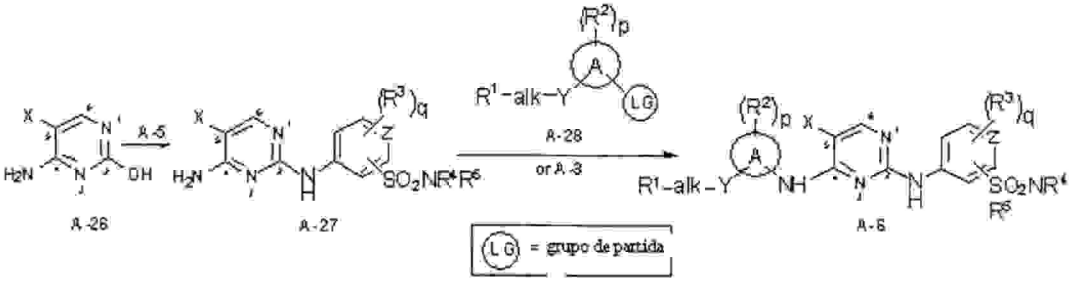


No Esquema (III), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X,Y e Z são como previamente definidos para o Esquema (I) e LG é um grupo de partida como debatido em mais detalhes em conexão com o Esquema IV, *infra*. Referindo-se ao Esquema (III), 2-amino-4-pirimidinol A-22 é reagido com agente arilante A-23 para produzir N2-substituído-4-pirimidinol A-24, que depois é halogenado como previamente descrito para produzir N2-substituído-4-halo-2-pirimidinoamina A-25. Outra reação com amina A-3 produz um derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-6.

2-Amino-4-pirimidinóis comercialmente disponíveis adequados A-22 que podem ser usados como materiais de partida no Esquema (III) são disponíveis da General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA e/ou Interchim, Cedex, França, ou podem ser preparados usando técnicas padrão. Referências de livro-texto que mostram métodos sintéticos adequados são fornecidas *infra*.

Alternativamente, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser preparados de 4-amino-2-pirimidinóis substituídos ou não substituídos como ilustrado no Esquema (IV), abaixo:

Esquema IV

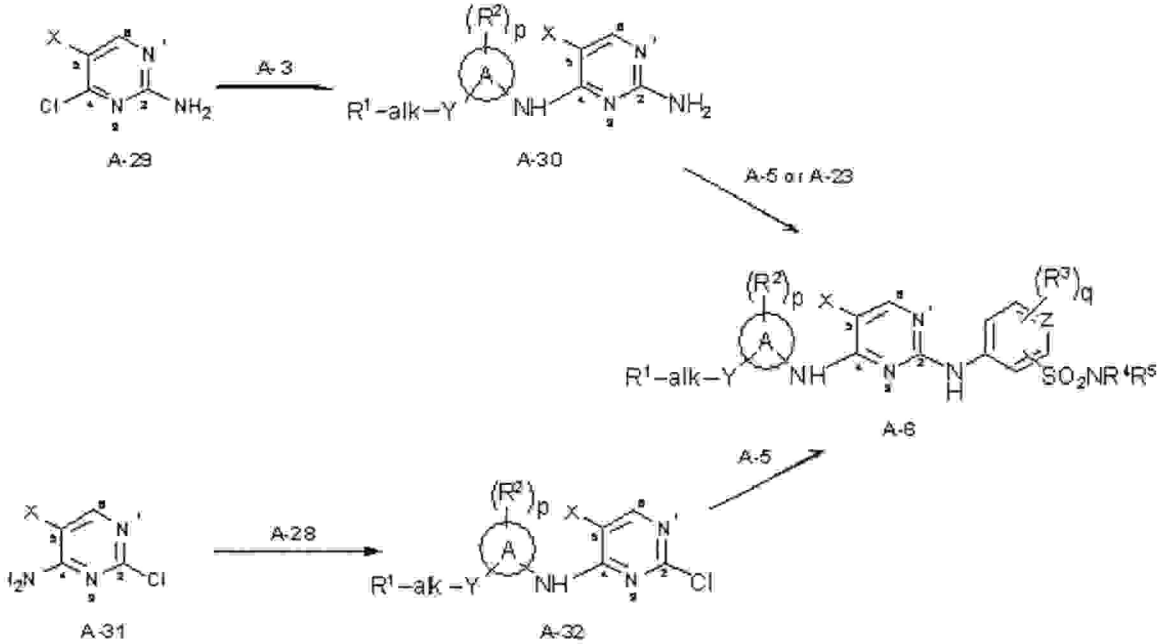


No Esquema (IV), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X, Y e Z são como previamente definidos para o Esquema (I). Referindo-se ao Esquema (IV), o C2-hidroxila de 4-amino-2-pirimidinol A-26 é mais reativo para nucleófilos do que o C4-amino tal que a reação com amina A-5 produz N2-substituído-2,4-pirimidinodiamina A-27. A reação subseqüente com composto A-28, que inclui um grupo de partida adequado, ou amina A-3 produz um derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-6. Composto A-28 pode incluir virtualmente qualquer grupo de partida que pode ser substituído pelo C4-amino de N2-substituído-2,4-pirimidinodiamina A-27. Grupos de partida adequados incluem, mas não são limitados a, halogênios, metanossulfonilóxi (mesilóxi; "OMs"), trifluorometanossulfonilóxi ("OTf") e p-toluenossulfonilóxi (tosilóxi; "OTs"), benzeno sulfonilóxi ("besilato") e m-nitro benzeno sulfonilóxi ("nosilato"). Outros grupos de partida adequados serão evidentes àqueles de habilidade na técnica.

Materiais de partida de 4-amino-2-pirimidinol substituído podem ser obtidos comercialmente ou sintetizados usando técnicas padrão. Referências de livro-texto que mostram métodos sintéticos adequados são fornecidas *infra*.

Ainda em uma outra forma de realização exemplar, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser preparados de 2-cloro-4-aminopirimidinas ou 2-amino-4-cloropirimidinas como ilustrado no Esquema (V), abaixo:

Esquema (V)

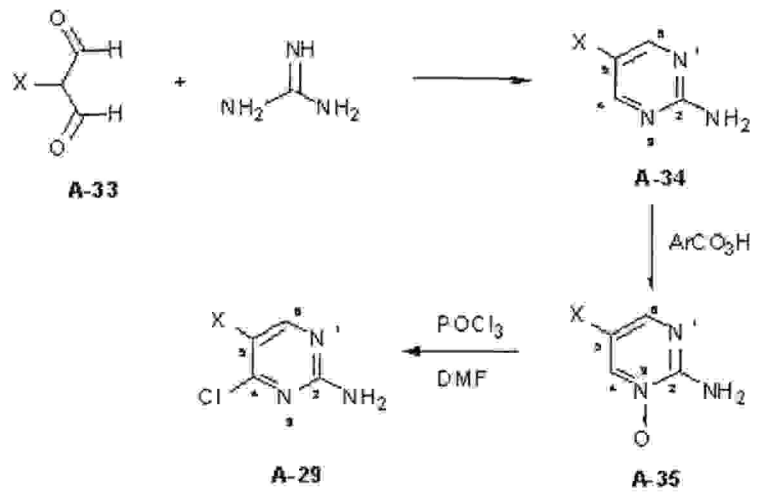


No Esquema (V), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X, Y e Z são como definidos para o Esquema (I) e grupo de partida é como definido para o Esquema (IV). Referindo-se ao Esquema (V), 2-amino-4-cloropirimidina A-29 é reagido com amina A-3 para produzir 4N-substituído-2,4-pirimidinodiamina A-30 que, a reação seguinte com composto A-23 ou amina A-5, produz um derivado de N2,N4-2,4-pirimidinodiamina A-6. Alternativamente, 2-cloro-4-amino-pirimidina A-31 pode ser reagido com composto A-28 para fornecer composto A-32 que em reação com amina A-5 produz A-6.

Uma variedade de pirimidinas A-29 e A-31 adequadas para o uso como materiais de partida no Esquema (V) são comercialmente disponíveis da General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA e/ou Interchim, Cedex, França, ou podem ser preparadas usando técnicas padrão. Referências de livro-texto que mostram métodos sintéticos adequados são fornecidas *infra*.

Alternativamente, 4-cloro-2-pirimidinoaminas A-29 podem ser preparados como ilustrado no Esquema (Va):

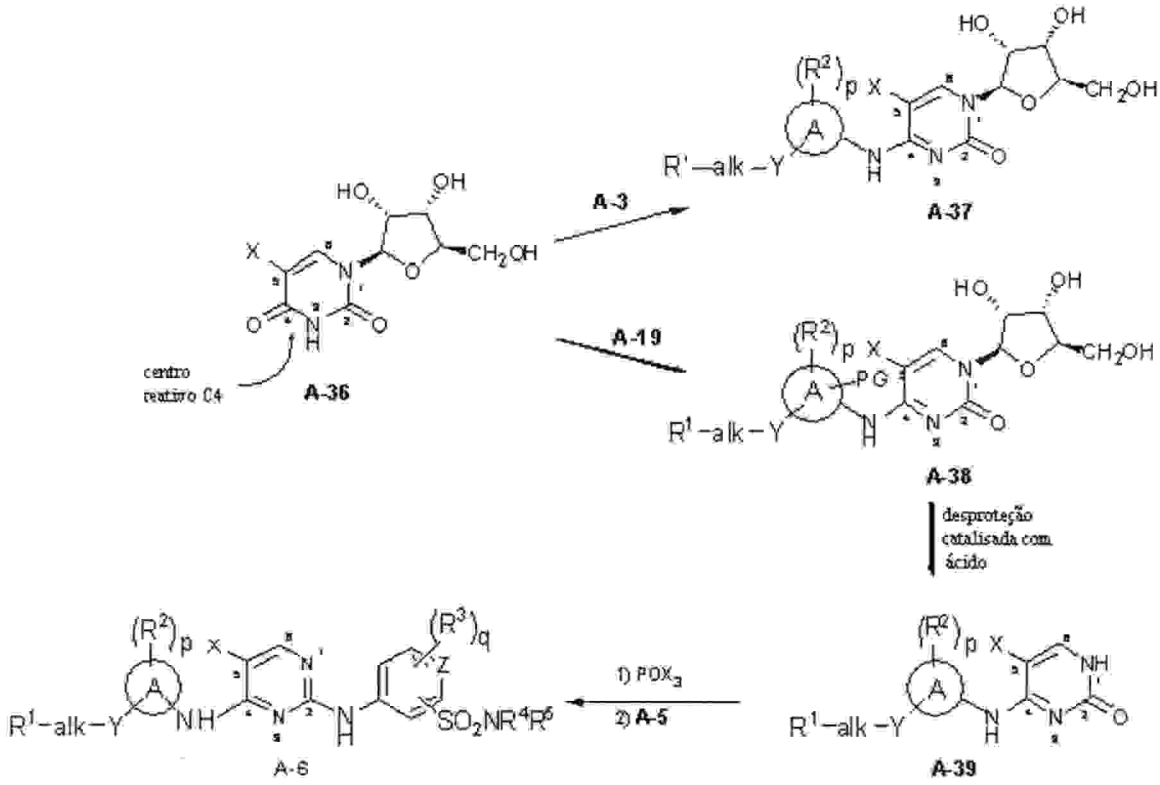
215



No Esquema (Va), X é como previamente definido para o Esquema I. No Esquema (Va), dialdeído A-33 é reagido com guanidina para produzir 2-pirimidinoamina A-34. Reação com um perácido tal como complexo de ácido m-cloroperbenzóico, ácido trifluoroperacético ou peróxido de hidrogênio uréia produz N-óxido A-35, que depois é halogenado para fornecer 4-cloro-2-pirimidinoamina A-29. Os 4-halo-2-pirimidinoaminas correspondentes podem ser obtidos usando-se reagentes de halogenação adequados.

Ainda em uma outra forma de realização exemplar, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser preparados de uridinas substituídas ou não substituídas como ilustrado no Esquema (VI), abaixo:

Esquema (VI)

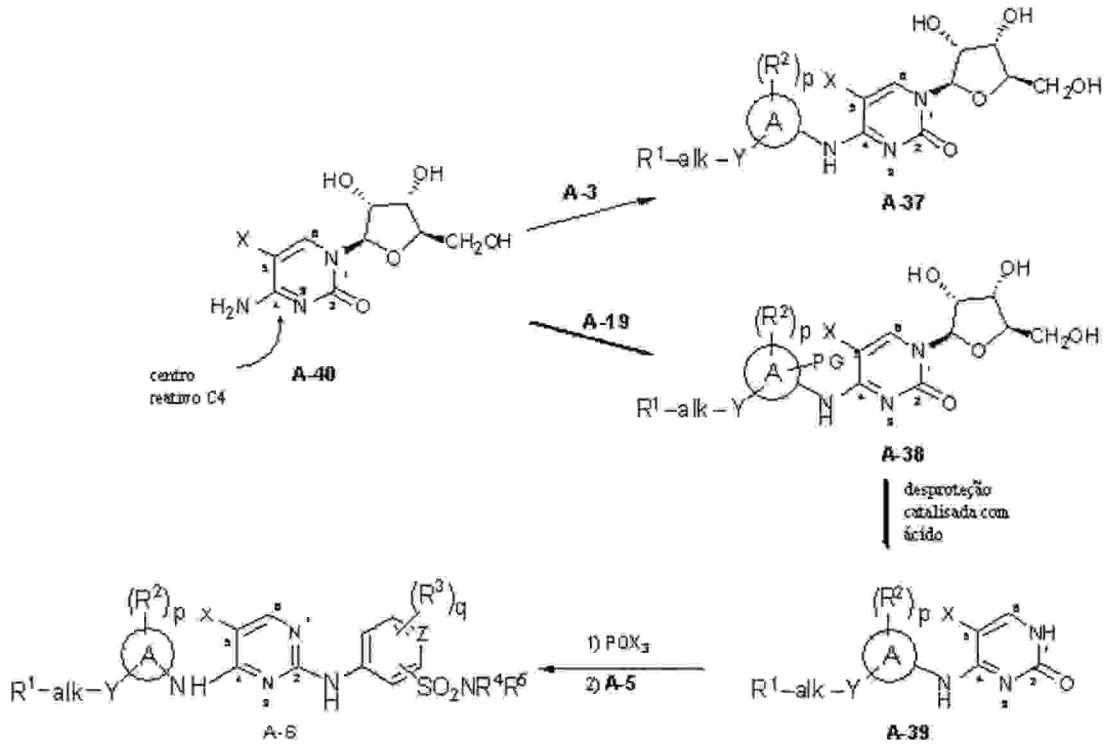


No Esquema (VI), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X,Y e Z são como previamente definidos para o Esquema (I) e PG representa um grupo de proteção, como debatido em conexão com o Esquema (IIb). De acordo com o Esquema (VI), uridina A-36 tem um centro reativo C4 tal que a reação com amina A-3 ou amina protegida A-19 produz citidina N4-substituída A-37 ou A-38, respectivamente. Desproteção catalisada em ácido de N4-substituído A-37 ou A-38 (quando "PG" representa um grupo de proteção lábil em ácido) produz citosina N4-substituída A-39, que pode ser subseqüentemente halogenada na posição C2 e reagida com amina A-5 para produzir um derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-6.

Citidinas também podem ser usadas como materiais de partida em uma maneira análoga, como ilustrado no Esquema (VII), abaixo:

217

Esquema (VII)



No Esquema (VII), anel A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X, Y e Z são como previamente definidos no Esquema (I) e PG representa um grupo de proteção como debatido acima. Referindo-se ao Esquema (VII), como uridina A-36, citidina A-40 tem um centro reativo C4 tal que a reação com amina A-3 ou amina protegida A-19 produz citidina N4-substituída A-37 ou A-38, respectivamente. Estas citidinas A-37 e A-38 depois são tratadas como previamente descrito para o Esquema (VI) para produzir um derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-6.

Embora os Esquemas (VI) e (VII) sejam exemplificados com ribosilnucleosídeos, técnicos habilitados avaliarão que os nucleosídeos 2'-deoxirribo e 2',3'-dideoxirribo correspondentes, assim como nucleosídeos incluindo açúcares ou análogos de açúcar outros que não ribose, também trabalhariam.

Numerosas uridinas e citidinas úteis como materiais de partida nos Esquemas (VI) e (VII) são conhecidas na técnica, e incluem, por via de exemplo e não limitação, 5-trifluorometil-2'-deoxicitidina

(Chem. Sources #ABCR F07669; CAS Registro 66,384-66-5); 5-bromouridina (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registro 957-75-5); 5-iodo-2'-deoxiuridina (Aldrich #1-775-6; CAS Registro 54-42-2); 5-fluorouridina (Aldrich #32,937-1; CAS Registro 316-46-1); 5-iodouridina (Aldrich #85,259-7; CAS Registro 1024-99-3); 5-(trifluorometil)uridina (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registro 70-00-8); 5-trifluorometil-2'-deoxiuridina (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registro 70-00-8). Uridinas e citidinas adicionais que podem ser usadas como materiais de partida nos Esquemas (VI) e (VII) são disponíveis da General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA e/ou Interchim, Cedex, França, ou podem ser preparadas usando técnicas padrão. Referências de livro-texto que mostram métodos sintéticos adequados são fornecidas *infra*.

Embora muitos dos esquemas sintéticos debatidos acima não ilustrem o uso de grupos de proteção, técnicos habilitados reconhecerão que em alguns exemplos certos substituintes, tais como, por exemplo, R^2 e/ou R^4, podem incluir grupos funcionais requerendo proteção. A identidade exata do grupo de proteção usado dependerá, entre outras coisas, da identidade do grupo funcional a ser protegido e as condições de reação usadas nos esquemas sintéticos particulares, e serão evidentes àqueles de habilidade na técnica. Orientação para selecionar grupos de proteção, sua ligação e remoção adequados para uma aplicação particular pode ser encontrada, por exemplo, em Greene & Wuts, *supra*.

Pró-drogas como descrito aqui podem ser preparadas por modificação de rotina dos métodos acima descritos. Alternativamente, tais pró-drogas podem ser preparadas reagindo-se uma 2,4-pirimidinodiamina adequadamente protegida 6 com um pró grupo adequado. Condições para realizar tais reações e para desproteger o produto para produzir pró-drogas como descrito aqui são bem conhecidas.

Referências inumeráveis que mostram métodos úteis para sintetizar pirimidinas geralmente, assim como materiais de partida descritos nos Esquemas (I) a (VII), são conhecidos na técnica. Para orientação específica, o leitor é referido a Brown, D. J., "The Pyrimidines", em The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", em The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Suplemento I (Weissberger, A. e Tailor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", em The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Suplemento II (Weissberger, A. e Tailor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" em The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 52 (Weissberger, A. e Tailor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, páginas 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. e Todd, A., em Heterocyclic Compounds, Volume 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, páginas 1-401 (síntese de uracila páginas 313, 315; síntese de pirimidinodiamina páginas 313-316; síntese de amino pirimidinodiamina páginas 315); Joule, J. A., Mills, K. e Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edição, 1995, Chapman e Hall, London, UK, páginas 1-516; Vorbrüggen, H. e Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2001, páginas 1-631 (proteção de pirimidinas por acilação páginas 90-91; sililação de pirimidinas páginas 91-93); Joule, J. A., Mills, K. e Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4ª Edição, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, páginas 1-589; e Comprehensive Organic Synthesis, Volumes 1-9

(Trost, B. M. e Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Aqueles de habilidade na técnica avaliarão que os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos aqui podem incluir grupos funcionais que podem ser mascarados com pró grupos para criar pró-drogas. Tais pró-drogas são usualmente, mas não precisam ser, farmacologicamente inativos até serem convertidos em sua forma de medicamento ativo. De fato, muitos dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos descritos nesta invenção incluem pró porções que são hidrolisáveis ou de outro modo cliváveis sob condições de uso. Por exemplo, grupos éster comumente sofrem hidrólise catalisada em ácido para produzir o ácido carboxílico precursor quando expostos às condições ácidas do estômago, ou hidrólise catalisada em base quando expostos às condições básicas do intestino ou sangue. Assim, quando administrados oralmente a um paciente, compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos que incluem porções de éster podem ser consideradas pró-drogas de seu ácido carboxílico correspondente, não obstante se a forma do éster é farmacologicamente ativa.

O mecanismo pelo qual o(s) pró grupo(s) metaboliza não é crítico, e pode ser causado por, por exemplo, hidrólise sob as condições ácidas do estômago, como descrito acima, e/ou por enzimas presentes no trato digestivo e/ou tecidos ou órgãos do corpo. De fato, o(s) pró grupo(s) podem ser selecionados para metabolizar em um sítio particular dentro do corpo. Por exemplo, muitos ésteres são clivados sob as condições ácidas encontradas no estômago. Pró-drogas designadas para clivar quimicamente no estômago ao pirimidinodiamina 2,4-substituído ativo podem utilizar pró grupos incluindo tais ésteres. Alternativamente, os pró grupos podem ser designados para metabolizar na presença de enzimas tais como esterases, amidases, lipolases, fosfatases incluindo ATPases e cinase etc. Pró grupos incluindo ligações capazes de metabolizar *in vivo*

são bem conhecidos, e incluem, por via de exemplo e não limitação, éteres, tioéteres, sililéteres, sililtioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, uréias, tiouréias, carboxamidas, etc. Em alguns exemplos, um grupo "precursor" que é oxidado por enzimas oxidativas tais como, por exemplo, citocromo P450 do fígado, a um grupo metabolizável, pode ser selecionado.

Nas pró-drogas, qualquer porção funcional disponível pode ser mascarada com um pró grupo para produzir uma pró-droga. Grupos funcionais dentro dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos que podem ser mascarados com pró grupos para a inclusão em uma pró porção incluem, mas não são limitados a, aminas (primária e secundária), hidroxilas, sulfanilas (tióis), carboxilas, etc. Pró grupos inumeráveis adequados para mascarar tais grupos funcionais para produzir pró porções que são cliváveis sob as condições desejadas de uso são conhecidos na técnica. Todos destes pró grupos, sozinhos ou em combinações, podem ser incluídos nas pró-drogas.

Em algumas formas de realização dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e métodos de usar os compostos, o(s) pró grupo(s) podem ser ligados a qualquer amina primária ou secundária disponível, incluindo, por exemplo, o átomo de nitrogênio N2 da porção de 2,4-pirimidinodiamina, o átomo de nitrogênio N4 da porção de 2,4-pirimidinodiamina, e/ou um átomo de nitrogênio primário ou secundário incluído em um substituinte no composto de 2,4-pirimidinodiamina.

Em formas de realização particulares dos compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos e métodos de usar os compostos, as pró-drogas descritas aqui são compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos que são substituídos no nitrogênio N4 da porção de 2,4-pirimidinodiamina com um anel bicíclico contendo nitrogênio

substituído ou não substituído que incluem pelo menos um pró grupo em um ou mais de: o(s) átomo(s) de nitrogênio do anel bicíclico, o nitrogênio N2 da porção de 2,4-pirimidinodiamina e/ou o nitrogênio N4 da porção de 2,4-pirimidinodiamina.

Como observado acima, a identidade do pró grupo não é crítica, contanto que ele possa ser metabolizado sob as condições desejadas de uso, por exemplo sob as condições ácidas encontradas no estômago e/ou por enzimas encontradas *in vivo*, para produzir um grupo biologicamente ativo, por exemplo, os pirimidinodiaminas 2,4-substituídos como descrito aqui. Assim, técnicos habilitados avaliarão que o pró grupo pode compreender virtualmente qualquer grupo de proteção hidroxila, amina ou tiol conhecido ou recém-descoberto. Exemplos não limitantes de grupos de proteção adequados podem ser encontrados, por exemplo, em Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (especialmente páginas 10-142 (álcoois, 277-308 (tióis) e 309-405 (aminas) a divulgação da qual é incorporada aqui por referência).

Adicionalmente, a identidade do(s) pró grupo(s) também pode ser selecionada de modo a comunicar a pró-droga com características desejáveis. Por exemplo, grupos lipofílicos podem ser usados para diminuir solubilidade em água e grupos hidrofílicos podem ser usados para aumentar solubilidade em água. Desse modo, pró-drogas especificamente adaptadas para modos selecionados de administração podem ser obtidos. O pró grupo também pode ser designado para comunicar a pró-droga com outras propriedades, tais como, por exemplo, absorção intestinal passiva melhorada, absorção intestinal mediada por transporte melhorada, proteção contra metabolismo rápido (pró-drogas de liberação lenta), liberação seletiva de tecido, enriquecimento passiva em tecidos alvos, transportadores específicos de alvejamento, etc. Grupos

capazes de comunicar pró-drogas com estas características são bem conhecidos, e são descritos, por exemplo, em Ettmayer *et al.* de 2004, J. Med. Chem. 47(10):2393-2404, a divulgação da qual é incorporada por referência. Todos os vários grupos descritos nestas referências podem ser utilizados nas pró-drogas descritos aqui.

Como observado acima, pró grupo(s) também podem ser selecionados para aumentar a solubilidade em água da pró-droga como comparado ao medicamento ativo. Assim o(s) pró grupo(s) podem incluir ou podem ser um grupo(s) adequado(s) para comunicar moléculas do medicamento com solubilidade em água melhorada. Tais grupos são bem conhecidos, e incluem, por via de exemplo e não limitação, grupos hidrofílicos tais como alquila, arila, arilalquila, ou grupos ciclo-heteroalquila substituídos com um ou mais de uma amina, álcool, um ácido carboxílico, um ácido fosforoso, um sulfóxido, um açúcar, um aminoácido, um tiol, um poliol, um éter, um tioéter e um sal de amina quaternária.

A adequação de qualquer pró grupo particular para um modo desejado de administração pode ser confirmada em ensaios bioquímicos. Por exemplo, se uma pró-droga deve ser administrada por injeção em um tecido ou órgão particular, e as identidades das várias enzimas expressadas no tecido ou órgão são conhecidas, a pró-droga particular pode ser testado para o metabolismo em ensaios bioquímicos com a(s) enzima(s) isolada(s). Alternativamente, a pró-droga particular pode ser testado para o metabolismo ao composto de pirimidinodiamina 2,4-substituído ativo com extratos de tecido e/ou órgão. Usar extratos de tecido e/ou órgão pode ser de particular conveniência quando a(s) identidade(s) das enzimas expressadas nos tecidos ou órgãos alvos são desconhecidas, ou em exemplos quando as enzimas isoladas não são convenientemente disponíveis. Técnicos habilitados serão capazes de

facilmente selecionar pró grupos tendo propriedades metabólicas (tal como cinética) adequadas para aplicações particulares usando tal em testes *in vitro*. Certamente, pró-drogas específicas também podes ser testados para metabolismo adequado em modelos de animal *in vivo*.

Referências numerosas mostram o uso e síntese de pró-drogas, incluindo, por exemplo, Ettmayer *et al.*, ibid and Bungaard *et al.*, (1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507. Adicionalmente, a preparação e uso de pró-drogas de 2,4-pirimidinodiaminas é especificamente mostrado no Pedido de Patente Provisório U.S. 60/654.620, depositado em 18 de Fevereiro de 2005, intitulado "Pyrimidinediamine Prdrugs and their Uses," a divulgação da qual é por meio deste incorporada por referência em sua totalidade.

V. Exemplos

A invenção ainda é entendida por referência aos exemplos seguintes, que são intencionados serem puramente exemplares da invenção. A presente invenção não é limitada em escopo pelas formas de realização exemplificadas, que são intencionadas apenas como ilustrações de aspectos únicos da invenção. Quaisquer métodos que são funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo da invenção. Várias modificações da invenção além daquelas descritas aqui tornar-se-ão evidentes àqueles habilitados na técnica a partir da descrição antecedente e figuras anexas. Tais modificações caem dentro do escopo das reivindicações anexas.

Nos exemplos abaixo assim como por todo o pedido, as abreviações seguintes têm os significados seguintes. Se não definidos, os termos têm seus significados geralmente aceitos.

TFA	=	Ácido trifluoroacético
MeOH	=	Metanol
EtOH	=	Etanol

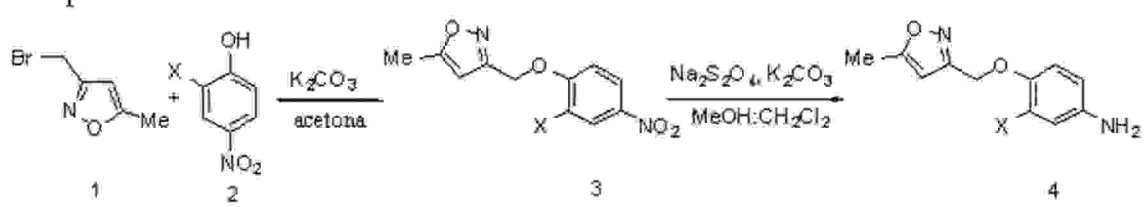
225

mL	=	Mililitro
mmol	=	Milimol
DCM ou CH_2Cl_2	=	cloreto de metileno
M	=	Molar
DMSO	=	dimetilsulfóxido
s	=	Singleto
d	=	Dubleto
t	=	Tripleto
q	=	Quarteto
m	=	Multipleto
dd	=	dubleto duplo
br	=	Amplo
MS	=	Espectro de massa
LC	=	cromatografia líquida
Pd/C	=	paládio em carbono
HCl	=	ácido clorídrico
uL	=	Microlitro
h	=	Hora
K_2CO_3	=	carbonato de potássio
g	=	Grama
d	=	Dias
RT ou rt	=	Temperatura ambiente
mg	=	Miligrama
aq	=	Aquoso
THF	=	tetraidrofurano
NaOH	=	hidróxido de sódio
EtOAc	=	acetato de etila
NH_3	=	Amônia
DMF	=	dimetilformamida

226

DMAP	=	dimetilaminopiridina
TEA	=	Trietilamina
tBuOH	=	terc-butanol
Cs_2CO_3	=	Carbonato de césio
iPrOH	=	Isopropanol
H_2O_2	=	peróxido de hidrogênio
HPLC	=	Cromatografia líquida de alta pressão
Na_2SO_4	=	sulfato de sódio
psi	=	libra por polegada quadrada
NH_4Cl	=	cloreto de amônio
Cu_2O	=	óxido cuproso
N	=	Normal
NH_4OH	=	Hidróxido de amônio
$POCl_3$	=	oxicloreto fosforoso
H_2O	=	Água
NaOMe	=	metóxido de sódio
$NaHCO_3$	=	bicarbonato de sódio
µM	=	Micromolar

Exemplo 1



1 2 3 4

5-metil-3-(4-nitrofenoximetil)isoxazol (3, X = H)

A um frasco de reação seco equipado com um condensador de refluxo, uma barra de agitação magnética e uma divisória de borracha com uma entrada de N_2 foi colocado 4-nitrofenol (2, X = H) (1,57 g, 11,36 mmol), K_2CO_3 anidro (1,58 g, 12 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (200 mg) em acetona seca (100 mL). A mistura de

reação foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mistura heterogênea foi adicionado 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (2,0 g, 11,36 mmol) na temperatura ambiente e depois a mistura de reação foi submetida ao refluxo durante a noite. Depois de esfriá-la até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada, lavada com acetona (50 mL) e os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O sólido resultante foi purificado por coluna de gel de sílica, eluído com hexanos depois a polaridade foi gradualmente aumentada até 40 % de EtOAc em hexanos para fornecer 2,59 g (97 %) do 5-metil-3-(4-nitrofenoximetil)isoxazol desejado (3, X = H). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,19 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,18 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 235 (MH^+).

3-(4-Aminofenoximetil)-5-metilisoxazol (4, X = H)

O 5-metil-3-(4-nitrofenoximetil)isoxazol (3, X = H) (2,59 g, 11,07 mmol) foi dissolvido em MeOH:CH_2Cl_2 (1:1, 600 mL). Uma solução aquosa de (77 mL) hidrossulfito de sódio (11,93 g, 68,5 mmol) e K_2CO_3 (9,55 g, 69 mmol) foram adicionados às gotas sob nitrogênio durante 30 min. A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 2 h, e os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida, diluídos com água (200 mL), extraídos com CH_2Cl_2 (3 x 300 mL), secos em anidro Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto resultante foi finalmente seco sob alto vácuo para fornecer 1,03 g (46 %) do 5-metil-3-(4-aminofenoximetil)isoxazol (4, X = H). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,61 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,07 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 205 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 1.

5-Metil-3-(2-metil-4-nitrofenoximetil)isoxazol (3, X = CH_3)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,04 (s, 1H),

6,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,08 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 249 (MH^+).

3-(2-Fluoro-4-nitrofenoximetil)-5-metilisoxazol (3, X = F)

LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 254 (MH^+).

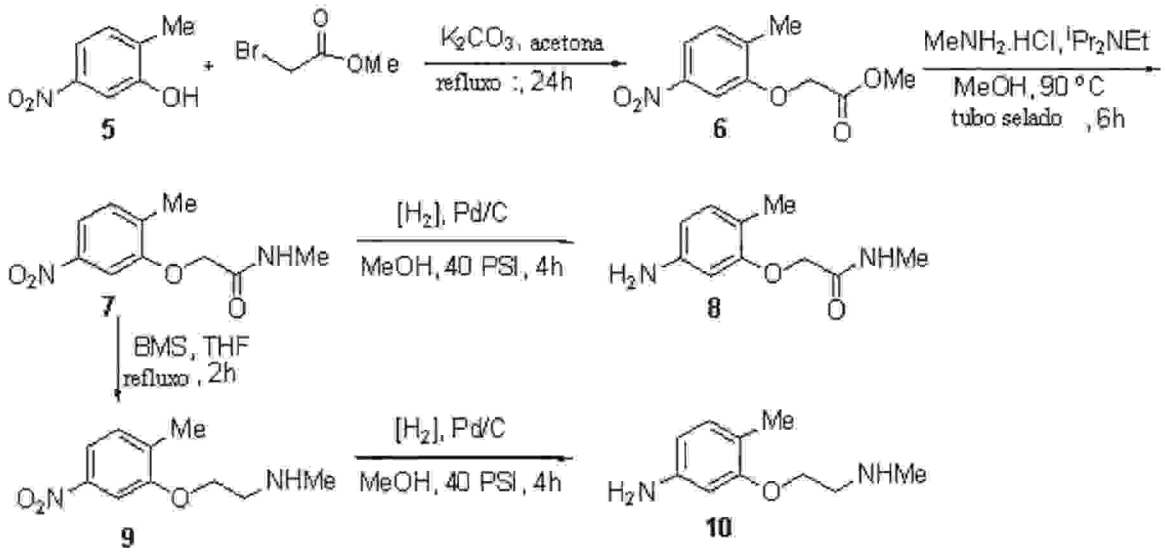
3-(4-Amino-2-metilfenoximetil)-5-metilisoxazol (4, X = CH_3)

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,70 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 2,7 e 8,4 Hz), 6,07 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 219 (MH^+).

3-(4-Amino-2-fluorofenoximetil)-5-metilisoxazol (4, X = F)

LCMS: pureza: 89 %; MS: 224 (MH^+).

Exemplo 2



4-metil-3-metoxicarbonilmetilenooxinitrobenzeno (6)

Um frasco de reação equipado com um condensador de refluxo, uma barra agitadora magnética e entrada de nitrogênio foi carregado com 2-metil-5-nitrofenol (5) (5,0 g, 32,6 mmol), K_2CO_3 (4,51 g, 32,6 mmol) e acetona (35 mL). A esta mistura heterogênea foi adicionado bromoacetato de metila (2,7 mL, 29,34 mmol) na temperatura ambiente e depois submetida ao refluxo durante 24 horas. No esfriamento, a mistura de reação foi vertida em água gelada (200 mL). O sólido triturado, foi filtrado, lavado com água (3 x 50 mL) e seco sob um alto vácuo para obter 7,0 g de 4-metil-3-

metoxicarbonilmetilenooxinitrobenzeno (6). LCMS: pureza: 95 %; MS (m/z): 226 (MH^+).

4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (7)

Uma mistura de 4-metil-3-metoxicarbonilmetileno-oxinitrobenzeno (6) (7,0 g, 31 mmol), cloridreto de metilamina (20,93 g, 310 mmol) e diisopropiletil amina (DIPEA) (28 mL, 155 mmol) em metanol (100 mL) foi agitada em um tubo de pressão a 90° C durante 6 horas. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, e diluída com água (1 Litro). O sólido obtido foi filtrado, lavado com água (3 x 150 mL) e seco para obter 6 g de 4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (7). LCMS: pureza: 98 %; MS (m/z): 225 (MH^+).

4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxianilina (8)

A hidrogenação de 4-metil-3-metilaminocarbonil-metilenooxinitrobenzeno (7) (1,0 g) foi conduzida usando 10 % de Pd/C (100 mg) em metanol (50 mL) a 40 PSI durante 4 horas para fornecer 0,8 g de 4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxianilina (8) depois da filtração do catalisador e remoção do solvente sob pressão reduzida. LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 195 (MH^+).

4-metil-3-(2-metilamino)etiloxinitrobenzeno (9)

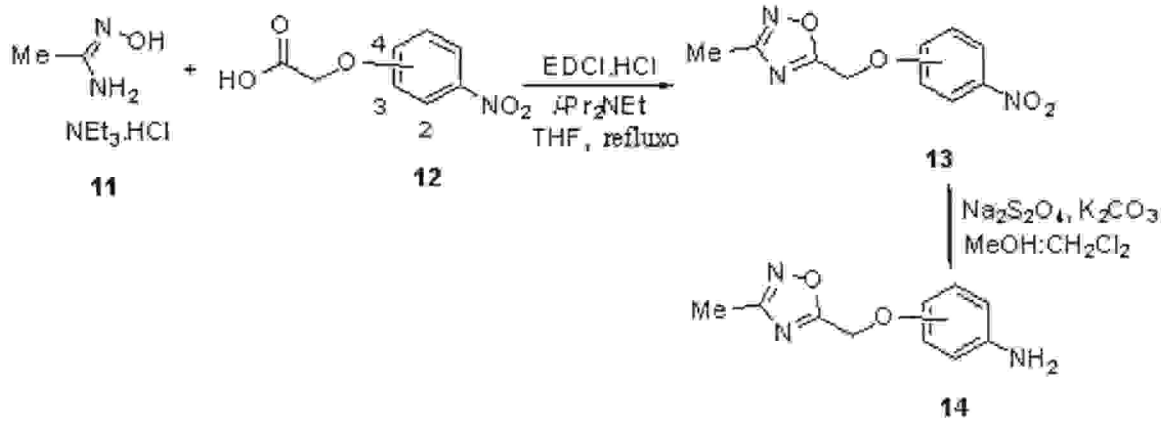
Um frasco de reação seco equipado com um condensador de refluxo, uma barra de agitação magnética e uma entrada de nitrogênio foi carregado com 4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenoóxi-nitrobenzeno (7) (0,5 g, 2,23 mmol) e THF (5 mL). A suspensão resultante foi esfriada a 0° C e a ela foi adicionado complexo de metilsulfeto de borano (3,3 mL, 2M) durante um período de 5 minutos e depois a mistura de reação foi levada até a temperatura ambiente e depois submetida ao refluxo durante 2 horas. Depois da remoção de solvente sob vácuo, a adição de metanol foi realizada cuidadosamente (ATENÇÃO! metanol reage violentamente

com o complexo de metilsulfeto de borano residual/não reagido). A solução metanólica resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos e metanol e voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Este processo foi repetido duas vezes. A solução metanólica depois foi tratada com HCl 4N (em dioxano (4,4 mmol, 1,1 mL) e depois aquecida a 60° C durante 2,5 horas. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. A mistura foi tratada com NH_3 2M/metanol (8,8 mmol, 4,4 mL) e o solvente depois foi removido sob uma pressão reduzida. O produto residual foi submetido a cromatografia (gel de sílica, eluído com hexanos depois 20 % de acetato de etila em hexanos) para obter 0,350 g de 4-metil-3-(2-metilamino)etiloxinitrobenzeno (9). LCMS: pureza: 92 %; MS (m/z): 211 (MH^+).

4-metil-3-(2-metilamino)etiloxianilina (10)

A hidrogenação de 4-metil-3-(2-metilamino)etilóxi-nitrobenzeno (9) (0,5 g) foi conduzida usando 10 % de Pd/C (50 mg) em metanol (20 mL) a 40 psi durante 4 horas para fornecer 0,350 g de 4-metil-3-(2-metilamino)-etiloxianilina (10). LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 181 (MH^+).

Exemplo 3



Sal de cloridreto de acetamida oxima.trietilamina (11)

Cloridreto de hidroxilamina (3,38 g, 48,64 mmol) e trietil amina (NEt_3) (5,1 g, 7,0 mL, 50,4 mmol) foram adicionados a uma

solução agitada de acetonitrila (2,0 g, 2,54 mL, 48,72 mmol) em MeOH (10 mL) na temperatura ambiente e depois submetida ao refluxo durante 3 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida e depois seco sob alto vácuo para fornecer o desejado sal de cloridreto de acetamida oxima trietilamina (11) como um sólido cristalino branco.

3-Metil-5-(4-nitrofenoximetil)-1,2,4-oxadiazol (13a)

Uma mistura de ácido 4-nitrofenoxiacético (12) (2,25 g, 11,4 mmol), sal de cloridreto de acetamida oxima trietilamina (11, 5,85 g, 27,62 mmol), EDCI.HCl (4,37 g, 22,79 mmol) e diisopropiletilamina (7,42 g, 10 mL, 57,40 mmol) em tetraidrofurano anidro (THF) (250 mL) foi submetida ao refluxo durante 18 horas. A mistura de reação marrom heterogênea depois foi extinta com água e extraída com EtOAc (3 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso ($NaHCO_3$) e salmoura. A fase orgânica resultante foi seca em anidro Na_2SO_4 e o solvente foi removido usando-se evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para render 1,62 g (60 %) do produto desejado, 3-metil-5-(4-nitrofenoximetil)-1,2,4-oxadiazol (13a) como um sólido branco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,24 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH^+).

5-(4-Aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (14a)

Preparado seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 3.

3-Metil-5-(3-nitrofenoximetil)-1,2,4-oxadiazol (13b)

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,92 (dd, 1H, J = 0,9 e 1,9 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 0,9 e 2,1 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 7,33 (m, 1

232

H), 5,34 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH^+).

5-(3-Aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (14b)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,05 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,36 - 6,29 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH^+).

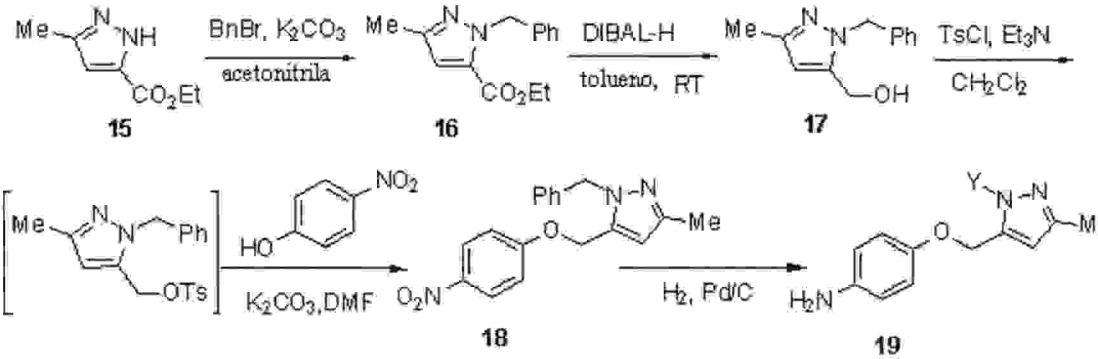
3-Metil-5-(4-nitrofenetil)-1,2,4-oxadiazol

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,15 - 8,12 (d, J= 9,0 hz, 2H), 7,56 - 7,53 (d, J= 9,0 hz, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 3,22 - 3,20 (m, 2H), e 2,28 (s, 3H).

4-[2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]anilina

LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 204 (M+).

Exemplo 4



etil-1-benzil-3-metilpirazol-5-carboxilato (16)

Uma acetonitrila (8,0 mL) mistura de etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (15) (0,50g. 3,2 mmol), brometo de benzila (0,48 mL, 4,0 mmol), e K_2CO_3 (0,90 g, 6,5 mmol) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em sulfato de magnésio anidro. Depois da remoção de solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna cintilante [gel de sílica, eluindo com misturas de acetato de etila e hexanos (0 % a 15 % de EtOAc/hexanos)] para render 0,30 g de etil-1-benzil-3-metilpirazol-5-

carboxilato (16). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,30 - 7,22 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,71(s, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/z): 345 (MH^+).

4-[(1-benzil-3-metilpirazol-5-il)metilenoóxi]nitrobenzeno (18)

A uma suspensão de etil-1-benzil-3-metilpirazol-5-carboxilato (16) (0,30 g, 1,2 mmol) em tolueno anidro (6,0 mL) a 0° C foi adicionado uma solução de hidreto de alumínio de diisobutila (DIBAL-H) (3,4 mL, 3,4 mmol, 1M em tolueno) ás gotas. A mistura de reação depois foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com éter (50 mL) seguida por adição de sal de Rochelle (50 mL, 0,5 M) e depois agitada vigorosamente na temperatura ambiente durante 2 horas. A camada aquosa foi separada e extraída ainda com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em sulfato de magnésio anidro. O produto bruto 17 (0,23 g) obtido depois da concentração foi usado sem outra purificação.

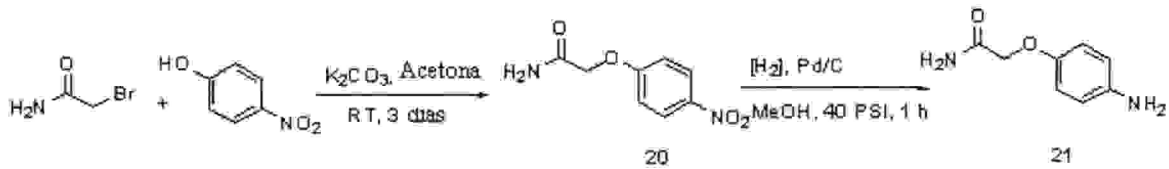
O produto 17 (0,23 g, 1,0 mmol) foi colocado em suspensão em diclorometano anidro (8,0 mL), e a esta solução foram adicionados trietilamina (0,29 mL, 2,1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) e p-toluenossulfonilcloreto (0,21 g, 1,1 mmol). A mistura de reação depois foi agitada na temperatura ambiente durante 3,5 horas e depois diluída com diclorometano (10 mL) e NH_4Cl saturado (15 mL). A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi passado por uma almofada de gel de sílica eluindo com misturas de acetato de etila e hexanos (0 % a 5 % de EtOAc/hexanos) para fornecer o tosilato como óleo amarelo (0,135 g). O tosilato (0,135 g, 0,379 mmol) foi combinado com 4-nitrofenol (66 mg, 0,47 mmol) e K_2CO_3 (0,10 g, 0,76 mmol) em dimetilformamida anidro (DMF) (2,0 mL). A mistura depois foi agitada a 65 °C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e

vertida em água (20 mL) e o sólido resultante do produto desejado, 4-[(1-benzil-3-metilpirazol-5-il)metilenoóxi]nitrobenzeno (18) foi isolado por filtração por sucção como um sólido branco (0,155 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), e 2,34 (s, 3H).

4-[(1-benzil-3-metilpirazol-5-il)metilenoóxi]anilina (19, Y = Benzila)

LCMS: pureza: 85 %; MS (m/e): 294 (MH^+).

Exemplo 5



20 21

4-Aminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (20)

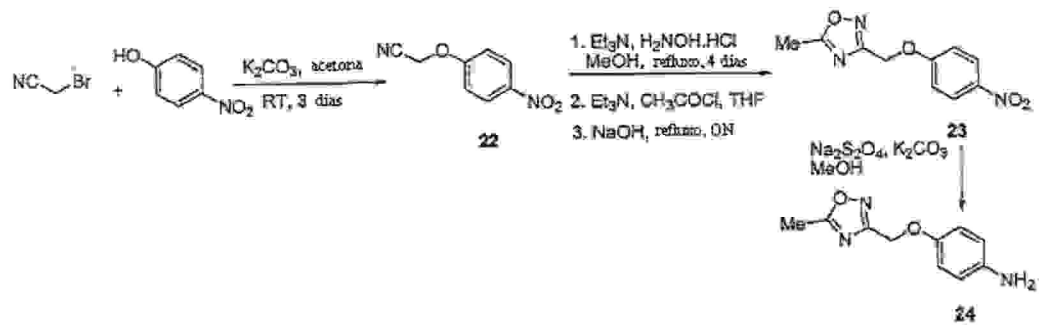
4-Nitrofenol (10 g), bromoacetamida (10 g) e K_2CO_3 (15 g) foram colocado em suspensão em acetona (30 mL). A solução amarela foi agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi diluída com água destilada e a acetona foi removida sob pressão reduzida. O precipitado amarelo claro foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 100 mL) e seco para fornecer 4-aminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (20) (11,5 g) como sólido bege.

4-(aminocarbonilmetilenoóxi)anilina (21)

4-Aminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (20) (5 g) foi dissolvido em metanol (50 mL) e a ele foi adicionado 10 % Pd-C (500 mg). A mistura de reação foi reagida sob atmosfera de hidrogênio (~ 40 psi) durante 1 h. O catalisador foi separado por filtração através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 4-(aminocarbonilmetóxi)anilina (21) como um sólido branco.

Exemplo 6

235



4-Cianometilenooxinitrobenzeno (22)

4-Nitrofenol (10 g), bromoacetonitrila (6 mL) e K_2CO_3 (15 g) foram colocado em suspensão em acetona (100 mL). A solução amarela foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e acetona foi removida sob pressão reduzida. O precipitado amarelo claro foi coletado por filtração, lavado com água destilada (3 x 100 mL) e seco para fornecer 4-cianometilenoóxi-nitrobenzeno (22).

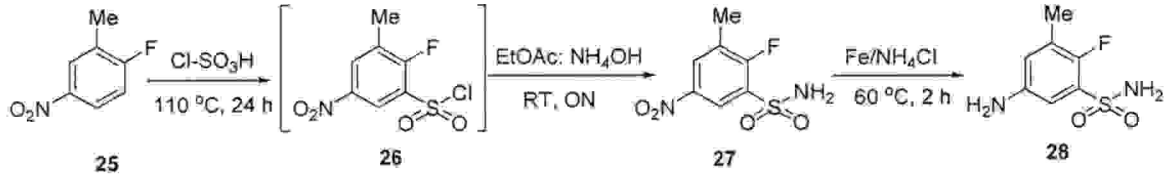
4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxinitrobenzeno (23)

4-Cianometilenooxinitrobenzeno (22) (8 g) foi dissolvido em metanol (50 mL) e à solução foi adicionado hidroxiamina HCl (3,4 g) e trietilamina (9,4 mL). A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante 4 dias e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em THF (50 mL). À solução foi adicionado cloreto de acetila (AcCl) (23 mL) e trietilamina (50 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, depois foi adicionado água (30 mL) e NaOH (18 g). A solução de reação foi submetida ao refluxo durante a noite e diluída com água (200 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 150 mL). Depois da separação, as camadas de EtOAc combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro e depois o solvente foi removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna cintilante) (EtOAc/hexanos = ½ (v/v), 1/1, EtOAc) e recristalizado de EtOAc e hexanos para fornecer 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxinitrobenzeno (23).

4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina (24)

4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoóxi-nitrobenzeno (1 g) foi dissolvido em THF (40 mL) e água (40 mL). Bissulfito de sódio (3,8 g), bicarbonato de sódio (1,4 g), e K_2CO_3 (1,8 g) foram adicionados à solução. A solução foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos e diluída com água (80 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram depois combinadas, secas em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina (24).

Exemplo 7



3-clorossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno (26)

Um frasco de reação seco equipado com uma barra de agitação, um condensador de refluxo e entrada de nitrogênio foi carregado com 4-fluoro-3-metilnitrobenzeno (25) (3,10 g, 20 mmol). A este a 0° C, foi adicionado às gotas ácido clorossulfônico (5,29 mL, 80 mmol) durante um período de 15 minutos. Depois de trazer a solução homogênea até a temperatura ambiente, ela foi agitada a 110° C durante 24 horas. A pasta fluida resultante depois foi vertida em água gelada (100 gm), extraída com éter dietílico (3 x 75 mL), e a fase orgânica lavada com água (75 mL), depois seca em sulfato de sódio anidro. O solvente depois foi removido sob pressão reduzida para fornecer o derivado de cloreto de sulfonila correspondente (26), que foi usado ainda sem purificação.

3-aminossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno (27)

O resíduo oleoso resultante do composto 26 foi absorvido em acetato de etila (100 mL) e agitado com hidróxido de amônio (100 mL, 30 % de solução aquosa) durante a noite a temperatura ambiente.

Depois a camada de acetato de etila foi separada, a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo oleoso escuro foi submetido a cromatografia (gel de sílica, hexanos depois 10 %, 20 %, até 50 % de acetato de etila em hexanos para fornecer 3-aminossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno (27). LCMS: pureza: 89 %; MS (m/z): 235 (MH^+).

Síntese de 3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilanilina (28)

A uma solução heterogênea de 3-aminossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno (27) (0,5 g, 2 mmol) em de etanol:água (50 mL, cada) foram adicionados pó de ferro (1,08 g, 20 mmol), e cloreto de amônio (1,08 g, 20 mmol) a temperatura ambiente. A mistura heterogênea resultante depois foi agitada a 60° C durante 2 horas, filtrada através de celite (quando quente), lavada com etanol (2 x 50 mL) e depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo em diluição com água foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL), e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob uma pressão reduzida para obter 3-aminossulfonil-4-fluoro-5-metilanilina (28). LCMS: pureza: 85 %; MS (m/z): 205 (MH^+).

3-Aminossulfonil-4-fluoroanilina

A uma solução de 3-aminossulfonil-4-fluoro-nitrobenzeno (360 mg, 1,62 mmol) em diclorometano (6 mL) e metanol (3 mL) foi adicionado 10 % de Pd/C (36 mg) e agitando-se sob uma atmosfera de hidrogênio a 50 psi durante 15 minutos. A mistura foi filtrada através de Celite e a torta foi lavada com metanol (5 mL). O solvente orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto, que ainda foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (acetato de etila: hexanos 1:1) para fornecer 240 mg de 5-amino-2-fluorobenzenossulfonamida como um sólido amarelo claro. ^1H RMN

(DMSO-d_6): δ 7,38 (s, 2H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,70 - 6,66 (m, 1H), 5,33 (s, 1H).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 7.

3-Aminossulfonil-4-metilnitrobenzeno

LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 217 (MH^+).

3-Aminossulfonil-4-fluoronitrobenzeno

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,53 - 8,50 (m, 2H), 8,04 (s, 2H), e 7,77 - 7,70 (m, 1H).

3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilnitrobenzeno

LCMS: pureza: 86 %; MS (m/e): 252 (MH^+).

3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilnitrobenzeno

LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 252 (MH^+).

3-Aminossulfonil-4-metilanilina

LCMS: pureza: 87 %; MS (m/e): 187 (MH^+).

3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilanilina:

LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 222 (MH^+).

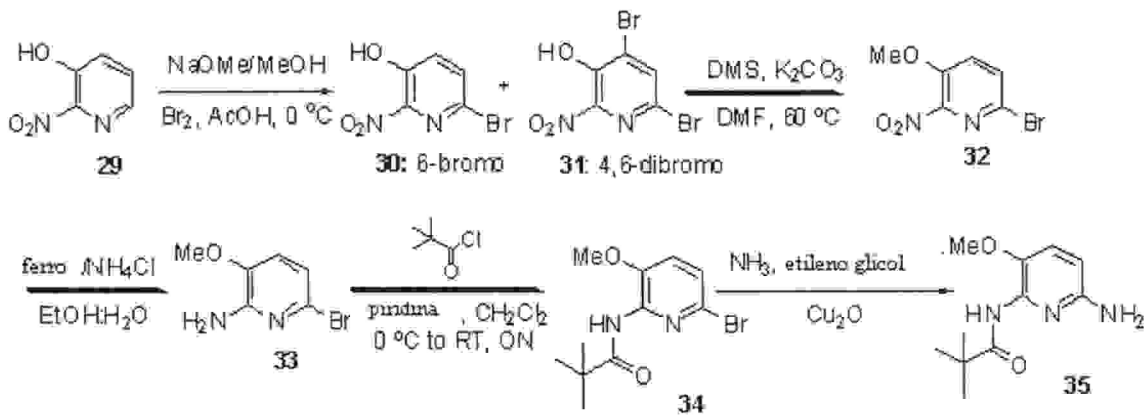
3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilanilina

LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 222 (MH^+).

3-Aminossulfonil-4-cloroanilina

LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 239 (MH^+).

Exemplo 8



6-Bromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (30)

Um frasco de reação seco equipado com uma barra de agitação magnética e entrada de nitrogênio foi carregado com 3-hidróxi-2-nitropiridina (29) (28 g, 200 mmol) e metanol (560 mL). A esta mistura homogênea na temperatura ambiente foi adicionado metóxido de sódio (25 % em peso, em metanol; 181 mmol, 46,15 mL) durante um período de 30 minutos. A solução resultante foi esfriada a 0° C e a ela foi adicionado bromo (10,31 mL, 200 mmol) durante um período de 15 minutos. A mistura de reação depois foi agitada a 0° C durante um adicional de 30 minutos. A reação foi extinta com ácido acético glacial (3,5 mL), depois a mistura de reação foi concentrada à secura, e depois diluída com água (1 Litro). O sólido obtido foi filtrado e lavado com água (2 x 100 mL) para obter mistura 60:40 de 6-bromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (30): 4,6-dibromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (31). LCMS: MS (m/z): 219 (MH^+) e 297 (MH^+), respectivamente. A mistura 60:40 de 6-bromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (30): 4,6-dibromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (31) foi usada como tal para o próximo experimento.

6-Bromo-3-metóxi-2-nitropiridina (32)

A uma mistura heterogênea 60:40 de 6-bromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (30): 4,6-dibromo-3-hidróxi-2-nitropiridina (31) (2,18 g, 10 mmol), K_2CO_3 (2,08 g, 15 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (20 mL) foi adicionado sulfato de dimetila (DMS) (1,13 mL, 12 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 60° C durante 24 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada (100 mL), extraída com acetato de etila (3 x 50 mL), e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro. O solvente depois foi removido sob pressão reduzida para fornecer 6-bromo-3-metóxi-2-nitropiridina (32). LCMS: pureza: 92 %; MS (m/z): 233 (MH^+).

2-Amino-6-bromo-3-metoxipiridina (33)

A uma solução heterogênea de 6-bromo-3-metóxi-2-

nitropiridina (32) (2,32 g, 10 mmol) de etanol:água (40 mL, cada) foram adicionados pó de ferro (2,8 g, 50 mmol), seguido por cloreto de amônio (2,64 g, 50 mmol) a temperatura ambiente. A mistura heterogênea resultante depois foi agitada a 70 a 75° C durante 15 minutos, filtrada através de celite (quando quente), lavada com etanol (2 x 50 mL) e o solvente depois foi removido sob pressão reduzida. O resíduo em diluição com água forneceu um sólido, que foi isolado por filtração para fornecer 2-amino-6-bromo-3-metoxipiridina (33). LCMS: pureza: 95 %, MS (m/z): 203 (MH^+).

6-Bromo-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (34)

Um frasco de reação seco equipado com uma entrada de nitrogênio e barra de agitação magnética foi carregado com 2-amino-6-bromo-3-metoxipiridina (33) (0,170 g, 0,84 mmol), piridina (0,126 mL, 1,26 mmol) e CH_2Cl_2 (5 mL). A este a 0° C foi adicionado cloreto de pivaloila (0,113 mL, 0,92 mmol) e depois a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação depois foi extinta com água (25 mL), extraída com CH_2Cl_2 (2 x 25 mL), seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 6-bromo-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (34). LCMS: pureza: 80 %; MS (m/z): 287 (MH^+).

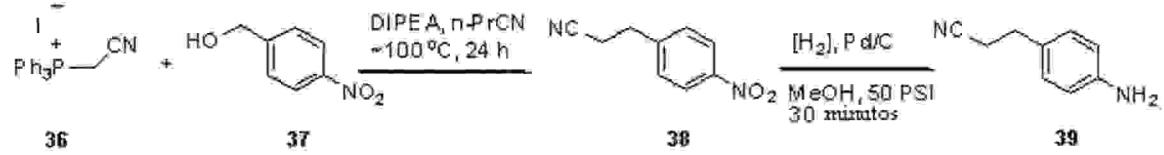
6-Amino-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (35)

Um tubo de pressão foi carregado com 6-bromo-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (34) (0,287 g), etileno glicol (3 mL) e Cu_2O (0,028 g) e esfriado a –78° C. A esta mistura, 1 mL de amônia líquida foi coletada (a -78° C), o tubo de pressão foi selado e depois agitado na temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi novamente esfriada a -78° C, o selo foi removido e a mistura de reação diluída com água (10 mL). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL), seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi

241

removido sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia (gel de sílica, CH_2Cl_2 depois 1 % de NH_3/MeOH 2N em CH_2Cl_2 para obter 6-amino-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (35). LCMS: pureza: 94 %; MS (m/z): 224 (MH^+).

Exemplo 9



3-(4-Nitrofenil)propionitrila (38)

A uma mistura de álcool 4-nitrobenzílico (37) (1 g, 6,53 mmol) e iodeto de (cianometil)trimetilfosfônio (36) (4 g, 16,32 mmol) foi adicionado propionitrila (32mL) e diisopropiletilamina (2,5 g, 19,58 mmol) a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a ~100° C durante 24 horas. A reação foi extinta com água (1mL), seguida por adição de HCl concentrado (5 mL). A mistura de reação resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom escuro. O produto sólido bruto foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (gel de sílica, acetato de etila: hexanos 1:1) para fornecer 740 mg de 3-(4-nitrofenil)propionitrila (38) como um sólido laranja claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,20 - 8,17 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 - 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), e 3,06 - 3,01 (m, 2H).

3-(4-Aminofenil)propionitrila (39)

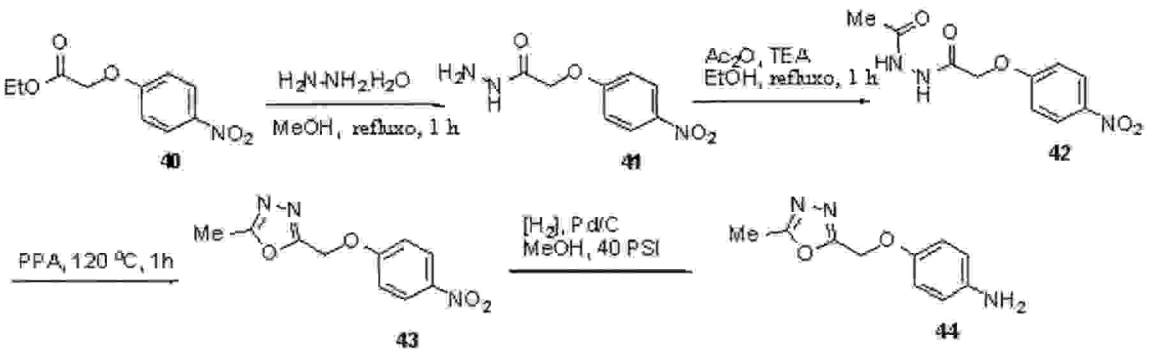
3-(4-Nitrofenil)propionitrila (38) (740 mg, 4,2 mmol) foi reduzido usando-se procedimento descrito no Exemplo 5 em metanol (100 mL) com 10 % de Pd/C como um catalisador para fornecer 3-(4-aminofenil)propionitrila (39). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 6,91 - 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,49 - 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), e 2,66 (s, 4H).

Iodeto de (cianometil)trimetilfosfônio

Uma solução de trifenilfosfino em tolueno (1 mol L^{-1}, 40

mL, 40 mmol) a 0° C sob nitrogênio foi adicionada a uma mistura de tolueno (20 mL) e tetraidrofurano (20 mL). Iodoacetonitrila (2,8 mL, 38,7 mmol) depois foi adicionado às gotas com agitação vigorosa. O banho de gelo depois foi removido e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante um adicional de 40 horas. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com tolueno e seco sob pressão reduzida para fornecer 8g de iodeto de (cianometil)trimetilfosfônio como um sólido amarelo claro. LCMS (m/z): 243,03 (M^+).

Exemplo 10



2-(4-Nitrofenóxi)acetilidrazida (41)

A uma solução de 2-(4-nitrofenóxi)acetato de etila (40) (5 g, 24 mmol) em metanol (75 mL foi adicionado hidrato de hidrazina (11,8 mL, 38 mmol) na temperatura ambiente e depois a mistura foi submetida ao refluxo durante 1 hora. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida para fornecer um resíduo, que foi lavado com diclorometano (30 mL), seguido por com água destilada (30 mL) e éter (30 mL). O sólido resultante foi seco sob pressão reduzida para fornecer 5,7 g de 2-(4-nitrofenóxi)acetilidrazida (41) como um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,41 (s, 1H), 8,20 - 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 - 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

N'-acetil-2-(4-nitrofenóxi)acetilidrazida (42)

A uma solução de 2-(4-nitrofenóxi)acetilidrazida (41) (5,7 g, 29,5 mmol) em álcool etílico (500 mL) foram adicionados anidrido acético (3,9 mL, 41,3 mmol) e trietilamina (6,17 mL, 44,3 mmol) a

temperatura ambiente. A mistura de reação depois foi submetida ao refluxo durante 1 hora e esfriada até a temperatura ambiente. O precipitado obtido foi coletado por filtração e lavado com álcool etílico frio (2 x 50 mL) para render 7,5 g de N'-acetil-2-(4-nitrofenóxi)acetilidrazida (42) como um sólido branco amarelado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,84 (s, 1H), 8,21 - 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 - 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,90 (br s, 3H).

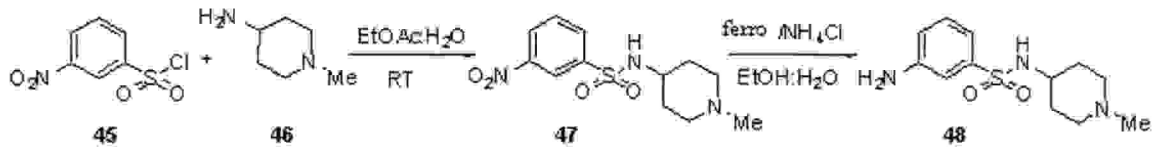
2-Metil-5-[(4-nitrofenóxi)metil]-1,3,4-oxadiazol (43)

A uma mistura de N'-acetil-2-(4-nitrofenóxi)acetil-hidrazida (42) (7,5 g, 29,4 mmol) foi adicionado ácido polifosfórico (162 mL) e foi aquecida a 120° C durante 1 hora. A mistura de reação depois foi vertida em gelo moído e extraída com acetato de etila (3 x 300 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (500 mL), lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio e salmoura. Depois da secagem em sulfato de sódio anidro, o diclorometano foi removido sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (acetato de etila: hexanos 3:1 v/v) para fornecer 2,4 g de 2-metil-5-[(4-nitrofenóxi)-metil]-1,3,4-oxadiazol (43) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,23 - 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 - 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), e 2,52 (s, 3H).

4-[(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenoóxi]benzenoamina (44)

2-Metil-5-[(4-nitrofenóxi)metil]-1,3,4-oxadiazol (43) (1,21 g, 5,13 mmol) foi reduzido usando-se o procedimento descrito no Exemplo 5 para fornecer 1,02 g de 4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenoóxi]benzenoamina (44) como um óleo marrom claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$):δ 6,85 - 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,65 - 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,132 (s, 2H), e 2,56 (s, 3H).

Exemplo 11



3-(N-4-Metilpiperidin-1-il)aminossulfonilnitrobenzeno (47)

A uma solução de 3-clorossulfonilnitrobenzeno (45) (2,21 g, 10 mmol) em tetraidrofurano (100 mL) a 0° C foram adicionados diisopropiletil amina (1,93 mL, 15 mmol) seguido por N-metil-4-aminopiperidina (46) (1,36 g, 12 mmol) e depois a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinta com água (50 mL), agitada durante 30 minutos e a camada de tetraidrofurano foi separada. A solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi absorvido em diclorometano (200 mL), lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 x 100 mL) e depois salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado, 3-(N-4-metilpiperidin-1-il)aminossulfonilnitrobenzeno (47). LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 300 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 11 ou por métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

3-(N-4-Metilpiperidin-1-il)aminossulfonilanilina (48)

LCMS: pureza: 87 %; MS (m/e): 270 (MH^+).

3-(N-Etoxicarbonilmetileno)aminossulfonilnitrobenzeno

LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 289 (MH^+).

3-(N-Etoxicarbonilmetileno)aminossulfonilanilina

LCMS: pureza: 88 %; MS (m/e): 259 (MH^+).

4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilnitrobenzeno

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,02 (br s, 1H), 3,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,42

(q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,94 (t, 6H, J = 6,9 Hz), LCMS (m/z): 302 (MH^+).

3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilnitrobenzeno

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,69 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,41 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,50 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,39 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,92 (t, 6H, J = 6,9 Hz), LCMS (m/z): 302 (MH^+).

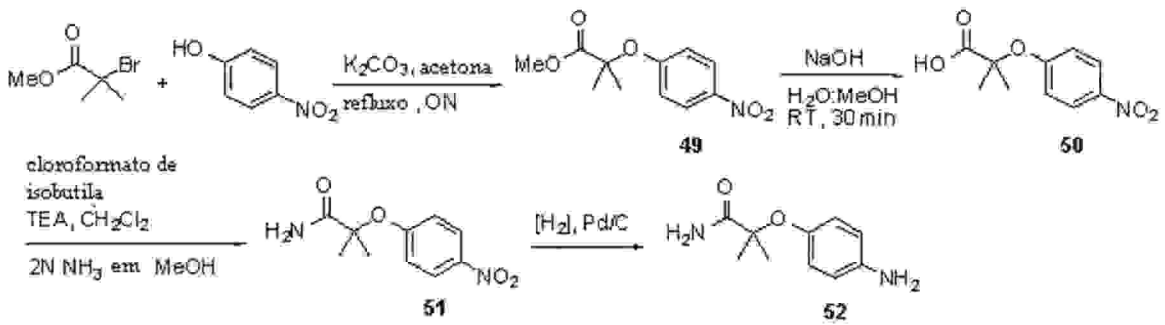
4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilanilina

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,09 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,38 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,92 (t, 6H, J = 7,2 Hz), LCMS (m/z): 272 (MH^+).

3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilanilina

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,27 - 7,13 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,36 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,91 (t, 6H, J = 7,2 Hz), LCMS (m/z): 272 (MH^+).

Exemplo 12



metil 2-(4-nitrofenóxi)isobutirato (49)

Uma mistura heterogênea de 4-nitrofenol (5 g), 2-bromoisobutirato de metila (5,6 mL) e K_2CO_3 (7,5 g) em acetona (60 mL) foi submetida ao refluxo durante a noite. A mistura de reação depois foi diluída com água (150 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram evaporadas para fornecer 2-(4-nitrofenóxi)-isobutirato de metila (49).

Ácido 2-(4-nitrofenóxi)isobutírico (50)

A uma solução de 2-(4-nitrofenóxi)isobutirato de metila

(49) foi em metanol (50 mL) e água (50 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (5 g) a temperatura ambiente. A solução foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min, depois acidificada com HCl 1N aquoso a pH ~3. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob uma pressão reduzida para fornecer ácido 2-(4-nitrofenóxi)isobutírico (50).

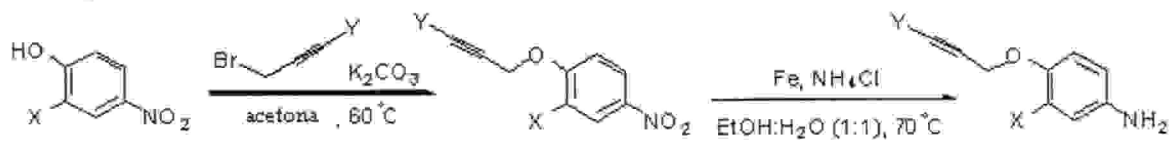
2-(4-nitrofenóxi)-2-metilpropanamida (51)

Uma mistura de ácido 2-(4-nitrofenóxi)isobutírico (50) (5 g), cloroformiato de isobutila (4,36 mL) e trietilamina (8 mL) em diclorometano (20 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. Depois 2,0 M de amônia em metanol (20 mL) foi adicionado à solução. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas e depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi purificada por recristalização de EtOAc e hexanos para fornecer 2-(4-nitrofenóxi)-2-metilpropanamida (51).

2-(4-aminofenóxi)-2-metilpropanamida (52)

2-(4-Nitrofenóxi)-2-metilpropanamida (51) foi dissolvido em metanol (50 mL) e à solução foi adicionado 10 % de Pd-C (500 mg). A mistura de reação foi reagida sob atmosfera de hidrogênio (~ 40 psi) durante 1 hora. O catalisador depois foi separado por filtração em Celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 2-(4-aminofenóxi)-2-metilpropanamida como um sólido branco (52).

Exemplo 13



4-(Prop-2-inilóxi)nitrobenzeno (X = H, Y = H)

4-Nitrofenol (1,00g, 7,19 mmol), brometo de propargila (80 % em peso em tolueno; 0,788 mL, 7,09 mmol), e K_2CO_3 (1,08 g, 7,84

mmol) foram agitados em acetona (16,0 mL) a 60° C durante 18 h. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (200 mL). 4-(prop-2-inilóxi)nitrobenzeno foi isolado como um sólido branco por filtração por sucção (1,12 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

4-(Prop-2-inilóxi)anilina (X = H, Y = H)

4-(Prop-2-inilóxi)nitrobenzeno (0,910 g, 5,13 mmol), ferro (1,42 g, 25,3 mmol), e NH_4Cl (0,719g, 12,8 mmol) foram vigorosamente agitados em EtOH/água (1:1, 55 mL) a 70° C durante 15 minutos. A mistura de reação foi filtrada quente através de Celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi colocado em suspensão em 10 % de metanol amoniacal 2N em diclorometano, sonicado, e filtrado através de Celite. A concentração forneceu 4-(prop-2-inilóxi)anilina como um óleo marrom que foi usado sem outra purificação. No geral, prop-2-iniloxianilinas isoladas foram instáveis e foram consequentemente usadas imediatamente depois da segunda filtração. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 13.

3-Metil-4-(prop-2-inilóxi)nitrobenzeno (X = Me, Y = H)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,10 (dd, J = 3,0 e 9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

3-Cloro-4-(prop-2-inilóxi)nitrobenzeno (X = Cl, Y = H)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 2,7 Hz, 1H).

3-Fluoro-4-(prop-2-inilóxi)nitrobenzeno (X = F, Y = H)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,07 (ddd, J = 1,5, 2,7, e 9,3 Hz, 1H),

8,01 (dd, J = 2,7 e 10,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,23 (t, J = 2,1 Hz, 1H).

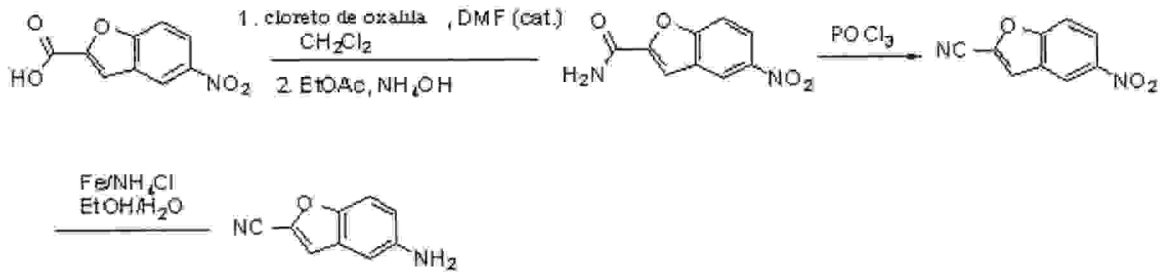
4-(But-2-inilóxi)nitrobenzeno (X = H, Y = Me)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 1,88 (t, J = 2,4 Hz, 3H).

3-(Prop-2-inilóxi)nitrobenzeno

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,87 (ddd, J = 0,9, 2,1, e 8,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 0,6, 2,4, e 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

Exemplo 14



2-Aminocarbonil-5-nitrobenzofurano

Um frasco de reação seco equipado com uma barra de agitação magnética, entrada de nitrogênio e divisória de borracha foi carregado com 2-carbóxi-5-nitrobenzofurano (0,414 g, 2 mmol) e CH_2Cl_2 (100 mL). A este foi adicionado DMF (0,1 mL) seguido por um adição lenta de cloreto de oxaloila (0,519 mL, 6 mmol) durante o período de 5 minutos a 0° C. A mistura de reação ainda foi agitada durante 30 minutos pelo tempo da formação de um solução clara que foi observada. A solução clara resultante foi concentrada sob uma pressão reduzida e seca sob alto vácuo durante 30 minutos. O resíduo resultante foi colocado em suspensão em EtOAc (25 mL), esfriado a 10° C, a ele foi adicionado NH_4OH (30 % de solução, 25 mL) e agitado na temperatura ambiente durante 24 h. A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido para fornecer 2-aminocarbonil-5-nitrobenzofurano. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,75 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,28

(m, 2H), 7,86 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,83 (bs, 1H), 7,72 (s, 1H); LCMS: pureza: 93 %, MS (m/e): 206 (M^+).

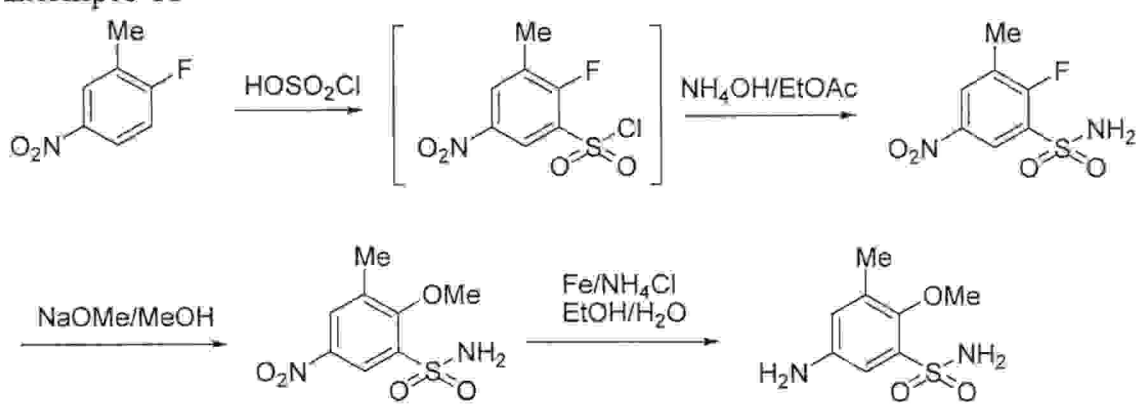
2-Ciano-5-nitrobenzofurano

Uma solução heterogênea de 2-aminocarbonil-5-nitrobenzofurano (0,206 g, 1 mmol) em $POCl_3$ (5 mL) foi aquecida a 100° C durante 24 para fornecer uma solução clara. A solução clara resultante foi cuidadosamente vertida em água gelada para fornecer um massa sólida que foi isolada por filtração seguida lavando-se com água para fornecer 2-ciano-5-nitrobenzofurano. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,80 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,42 (dd, 1H, J = 2,7 e 9,0 Hz), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); LCMS: pureza: 98 %, MS (m/e): 189 (MH^+).

5-Amino-2-cianobenzofurano

Uma mistura heterogênea de reação de 2-ciano-5-nitrobenzofurano (0,150 g, 0,789 mmol), pó de ferro (0,220 g, 3,9 mmol), NH_4Cl (0,221 g, 3,9 mmol) em EtOH/H_2O (5 mL cada) foi vigorosamente agitada a 60 - 70° C durante 1 hora. A solução resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite quando quente e depois lavada com metanol. O filtrado foi concentrado à secura sob um vácuo e recolocado em suspensão em H_2O (20 mL), saturado e o sólido foi isolado por filtração para obter 5- amino-2-cianobenzofurano. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,80 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 2,7 e 9,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,16 (bs, 2H); LCMS: pureza: 95 %, MS (m/e): 159 (MH^+).

Exemplo 15



3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metil-anilina

Um frasco de reação seco equipado com uma barra de agitação magnética, entrada de nitrogênio e condensador de refluxo foi carregado com 2-fluoro-5-nitrotolueno (6,20 g, 40 mmol) seguido por ácido clorossulfônico (10,60 mL, 160 mmol) a 0° C, e depois a reação foi agitada a 100° C durante 24 horas. Depois de esfriá-la à temperatura ambiente, a reação foi vertida em água gelada (Atenção!) e extraída com acetato de etila (3 x 200 mL). O solvente de remoção sob uma pressão reduzida forneceu 3-clorossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno intermediário, que foi agitado em EtOAc (50 mL) e NH_4OH (30 %, 50 mL) durante 2 - 3 horas. A fase orgânica separada depois foi evaporada para fornecer um material bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, hexanos depois 10 - 20 % de EtOAc em hexanos) para fornecer 3-aminossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno. LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 235 (MH^+).

O 3-aminossulfonil-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno resultante (0,940 g, 4 mmol) foi agitado com 25 % de NaOMe metanólico (1,00 mL) a 60° C durante a noite. A solução resultante depois foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavada com metanol e a solução metanólica foi concentrada para fornecer 3-aminossulfonil-4-metóxi-5-metilnitrobenzeno. LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 247 (MH^+).

A redução de 3-aminossulfonil-4-metóxi-5-metil-nitrobenzeno (0,740 g, 3 mmol) usando pó de ferro (0,81 g, 15 mmol), NH_4Cl (0,81 g, 15 mmol) em etanol (100 mL):água (25 mL) a 60° C durante 1 hora seguida por filtração através de uma almofada de Celite forneceu solução alcoólica aquosa. Concentração da mesma seguida por diluição com água forneceu uma massa sólida, que foi isolada por filtração para fornecer 3-aminossulfonil-4-metóxi-5-metilanilina. ^1H RMN (DMSO-d_6):δ 6,90 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 5,1 (bs, 2H), 3,65 (s,

3H), 2,15 (s, 3H), LCMS: pureza: 94 %, MS (m/e): 217 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar aos métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

4-(4-Nitrofenoximetil)-2-metiltiazol

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,22 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); LCMS (m/z): 251 (MH^+).

3-[(4-Nitrofenóxi)metil]piridina

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,68 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,62 (dd, 1H, J = 1,5 e 4,8 Hz), 8,21 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,76 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 4,5 e 7,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,17 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

2-[(4-Nitrofenóxi)metil]piridina

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,61 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

2-[(4-Nitrofenóxi)metil]piridina

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,60 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,04 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,30 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS (m/z): 245 (MH^+).

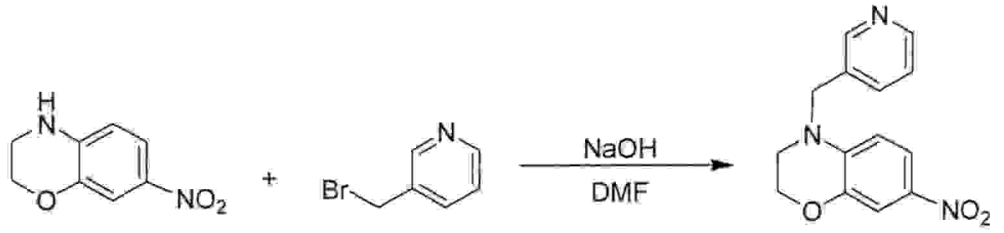
3-[(3-Nitrofenóxi)metil]piridina

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,69 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,81 (m, 3H), 7,45 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

4-[(4-Nitrofenóxi)metil]piridina

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,61 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 8,21 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

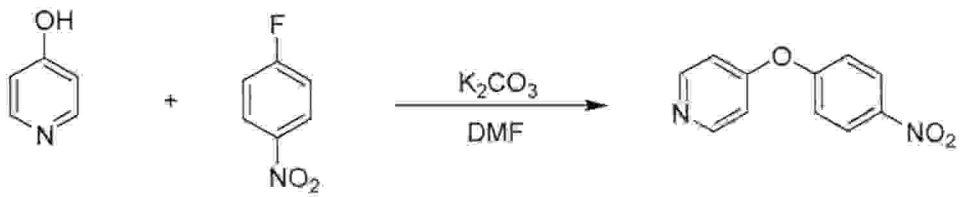
Exemplo 16



7-nitro-4-(3-piridilmetil)benz[1,4]oxazina

A um frasco de reação seco equipado com um condensador de refluxo, uma barra de agitação magnética e uma divisória de borracha com uma entrada de N2 foi colocado 7-nitrobenz[1,4]oxazina (1,0 g, 5,55 mmol), cloreto de amônio tertabutílico (56 mg), NaOH empoado (0,58 g) em DMF seco (10 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos. bromidreto de 3-(Bromometil)-piridina (1,40 g, 5,55 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 80° C durante a noite, esfriada até a temperatura ambiente, vertida em água (200 mL), deixada de lado durante 2 h, adicionado acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 200 mL), salmoura (200 mL), seca (Na_2SO_4) e concentrada. O sólido foi purificado por coluna de gel de sílica, eluído com EtOAc para fornecer 0,67 g (44 %) do 7-nitro-4-(3-piridilmetil)benz[1,4]oxazina desejado. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,56 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,53 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 5,1 e 7,8 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 4,2 Hz), 3,59 (t, 2H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 272 (MH^+).

Exemplo 17

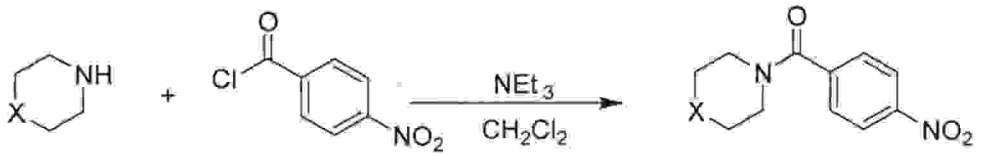


4-(4-piridiniloxi)-1-nitrobenzeno

A uma solução de 4-hidroxipiridina (4,42 g, 45,8 mmol) e 1-fluoro-4-nitrobenzeno (4,89 mL, 45,8 mmol) em DMF anidro (50 mL) foi adicionado K_2CO_3 anidro (13,0 g, 91,6 mmol) em uma porção. A

mistura foi aquecida para a temperatura de refluxo com agitação durante 24 h, esfriada até a temperatura ambiente e vertida em água (300 mL). O sólido separado foi filtrado, lavado com água e bem seco sob alto vácuo para render 8,9 g (90 %) de produto desejado, 4-(4-piridinilóxi)-1-nitrobenzeno. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,36 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,27 (d, 2H, J = 7,8 Hz); LCMS (m/z): 217 (MH^+).

Exemplo 18



X = S

X = N–S(=O)(=O)–

X = SO_2

X = NAc

4-(4-nitrobenzoil)tiomorfolina (X = S)

A uma solução agitada de tiomorfolina (2,00 mL, 20 mmol) e Et_3N (5,0 mL) em CH_2Cl_2 (60 mL) foi adicionado às gotas uma solução de cloreto de 4-nitrobenzoil (3,71 g, 20 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) a 0° C. A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante a noite e depois lavada com um solução de $NaHCO_3$ saturada (2 x 75 mL), e água (2 x 75 mL),. A camada de CH_2Cl_2 foi seca (Na_2SO_4) e filtrada e concentrada. Finalmente seca sob alto vácuo para fornecer 5,027 g (99 %) do 4-(4-nitrobenzoil)tiomorfolina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,28 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,04 (br s, 2H), 3,61 (br s, 2H), 2,75 (br s, 2H), 2,57 (br s, 2H); LCMS (m/z): 253 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 18, métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

1-Metanossulfonil-4-(4-nitrobenzoil)piperazina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,91 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,33 (br s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,83 (s, 3H); LCMS (m/z): 314 (MH^+).

4-(4-Nitrobenzoil)tiomorfolina-1,1-dióxido

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,32 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,08 (br s, 4H), 3,08 (br s, 4H); LCMS (m/z): 285 (MH^+).

1-Acetil-4-(4-nitrobenzoil)piperazina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,29 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,59 (m, 8 h), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 277 (MH^+).

4-(4-Aminofenoximetil)-2-metiltiazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,10 (s, 1H), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,72 (s, 3H); LCMS (m/z): 221 (MH^+).

3-[(4-Aminofenóxi)metil]piridina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,63 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 5,1 e 7,8 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,99 (s, 2H), 3,44 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

3-[(3-Aminofenóxi)metil]piridina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,64 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 4,8 e 7,8 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,33 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,67 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

2-[(4-Aminofenóxi)metil]piridina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,18 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,43 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

4-[(4-Aminofenóxi)metil]piridina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,76 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,01 (s, 2H), 3,31 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

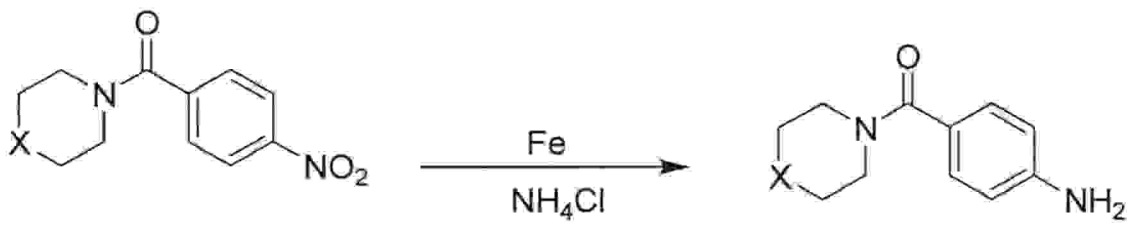
2-[(4-Aminofenóxi-2-metil)metil]piridina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,55 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,68 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,18 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 2,7 e 8,5 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 215 (MH^+).

7-Amino-4-(3-piridilmetil)benzo[1,4]oxazina

LCMS (m/z): 242 (MH^+).

Exemplo 19



X = S

X = N–S(=O)(=O)–

X = SO_2

X = NAc

4-(4-aminobenzoil)tiomorfolina

A uma solução agitada de 4-(4-nitrobenzoil)-tiomorfolina (1,26 g, 5 mmol) em etanol (80 mL) e água (20 mL) foi adicionado NH_4Cl (2,65 g) e aquecida a 80° C. A esta mistura heterogênea de reação a 80° C foi adicionado pó de ferro (2,75 g) às porções de maneira sob uma agitação vigorosa em atmosfera de nitrogênio e a agitação continuou durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite quando quente e lavada a almofada com metanol. O filtrado foi concentrado, diluído com água, extraído com CH_2Cl_2 (3 x 75 mL), seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. Finalmente seco sob alto vácuo para

fornecer 1,11 g (100 %) do 4-(4-aminobenzoil)tiomorfolina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,86 (br s, 6H), 2,64 (t, 4H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 223 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 19.

1-Metanossulfonil-4-(4-aminobenzoil)piperazina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,26 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,92 (br s, 2H), 3,75 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,23 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,79 (s, 3H); LCMS (m/z): 284 (MH^+).

4-(4-Aminobenzoil)tiomorfolina-1,1-dióxido

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,27 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,09 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 3,97 (s, 2H), 3,05 (t, 4H, J = 5,1 Hz),; LCMS (m/z): 255 (MH^+).

1-Acetil-4-(4-aminobenzoil)piperazina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,26 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 3,90 (s, 2H), 3,60 (m, 8 h), 2,12 (s, 3H); LCMS (m/z): 248 (MH^+).

4-(4-piridinilóxi)anilina

^{1}H RMN (DMSO d_6,, 300 MHz): δ 7,76 (br s, 2H), 7,10 (br s, 2H), 6,61 (br s, 2H), 6,13 (br s, 2H), 5,37 (s, 2H); LCMS (m/z): 187 (MH^+).

1-Cianometóxi-2,3-dimetóxi-5-nitrobenzeno

A uma solução de 1,5 g de (+)-2,3-dimetóxi-5-nitrofenol em 25 mL de acetona na temperatura ambiente foi adicionado 7,8 g carbonato de césio e depois 0,75 mL de bromoacetonitrila foi adicionado lentamente às gotas. A mistura de reação foi filtrada, o filtrado evaporado e o resíduo resultante foi particionado entre solução de HCl 1N e EtOAc. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e os orgânicos combinados lavados com solução de bicarbonato, salmoura depois secos em $MgSO_4$. O

solvente foi removido por evaporação rotativa e o material bruto purificado por cromatografia em coluna (hexanos/EtOAc) para render 1,4 g 78 % de rendimento do produto desejado 1-cianometóxi-2,3-dimetóxi-5-nitrobenzeno. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,78 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 5,38 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 239 (MH^+).

3-Cianometóxi-4,5-dimetoxianilina

Uma solução de 1,4 g de 1-cianometóxi-2,3-dimetóxi-5-nitrobenzeno em 75 mL etanol com 1,65 g de ferro e 1,65 g de cloreto de amônio foi submetida ao refluxo durante 4 h, esfriada até a temperatura ambiente, diluída com DCM, filtrada, extraída com DCM e o orgânico combinado foi seco com sulfato de sódio e evaporado para fornecer 1 g 82 % do produto desejado 3-cianometóxi-4,5-dimetoxianilina, MS (m/e): 209 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo acima.

3-(2-Fluoro-4-nitrofenil)propionitrila

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,12 - 8,06 (t, 2H), 7,72 - 7,66 (t, 1H), 3,07 - 3,02 (t, 2H), 2,91 - 2,86 (t, 2H), LCMS: 196,10 (MH^+).

3-(4-Amino-2-fluorofenil)propionitrila

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,41 (s, 2H), 7,13 - 7,07 (t, 1H), 6,57 - 6,54 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,77 - 2,71 (m, 4H), LCMS: 164,02 (MH^+).

3-(2-Metil-4-nitrofenil)propionitrila

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 8,03 - 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,03 - 2,98 (t, 2H), 2,88 - 2,83 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), LCMS: 193,12 (MH^+).

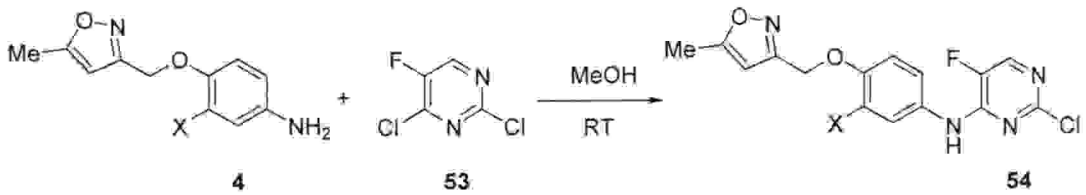
3-(2-Cloro-4-nitrofenil)propionitrila

LCMS: 211,11 (MH^+).

3-(4-Amino-2-clorofenil)propionitrila

LCMS: 181,04 (MH^+).

Exemplo 20



4 53 54

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (54, X = H)

5-Metil-3-(4-aminofenoximetil)isoxazol (4, X = H, 1,94 g) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (53) (4,0 g) foram dissolvidos em MeOH:H_2O (9:1, v/v, 400 mL). A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente 24 horas, MeOH foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi basificado com solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (100 mL), água (300 mL), extraído com EA (3 x 300 mL), seco (Na_2SO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para fornecer 1,93 g de 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (54, X = H) como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,85 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 335 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 20.

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (54, X = CH_3)

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,99 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,09 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 350 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-

pirimidinoamina (54, X = F)

LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 354 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (11)

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 336 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-4-pirimidinoamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H) 8,28-8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 - 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 3,23 - 3,18 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 334,27 (M^+).

2-Cloro-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 263,23 (MH^+).

2-Cloro-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: (m/z): 276,16 (MH^+).

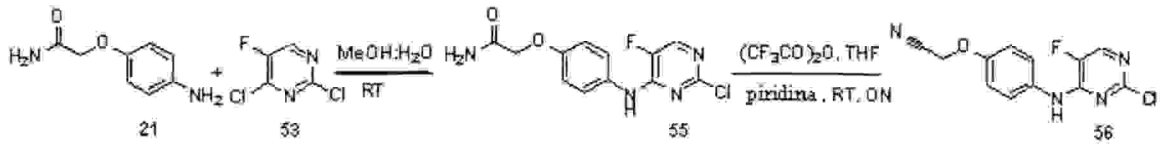
2-Cloro-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS (m/z): 267,20 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-metilindol-5-ilmetileno)-4-pirimidinoamina

LCMS (m/z): 291,32 (MH^+).

Exemplo 21



N4-(4-aminocarbonilmetilenoóxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (55)

Uma mistura de 4-(aminocarbonilmetilenoóxi)anilina (21) (5 g) e 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (53) (6 g) em metanol (10 mL) e água (1 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois metanol foi removido sob pressão reduzida. A solução aquosa remanescente foi acidificada com HCl 1 N (80 mL). O precipitado branco foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 50 mL) e seco para fornecer N4-(4-aminocarbonilmetilenoóxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (55). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (m, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 336 (MH^+).

2-Cloro-N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina (56)

A uma solução de N4-(4-aminocarbonilmetileno-óxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (55) (2 g) em THF (20 mL) foi adicionado anidrido trifluoroacético (1,9 mL) e piridina (1,65 mL) a temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois diluída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de carbonato de potássio (2 x 100 mL), HCl 1 N (100 mL) e água (100 mL). A camada de acetato de etila foi separada, seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 2-cloro-N4-(4-cianometileno-óxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina (56).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 21.

2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-

metóxi]fenil-4-pirimidinoamina

N4-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

2-cloro-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina

2-Cloro-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

N4-[4-(1-Benzil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 424 (MH^+).

2-Cloro-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 424 (MH^+).

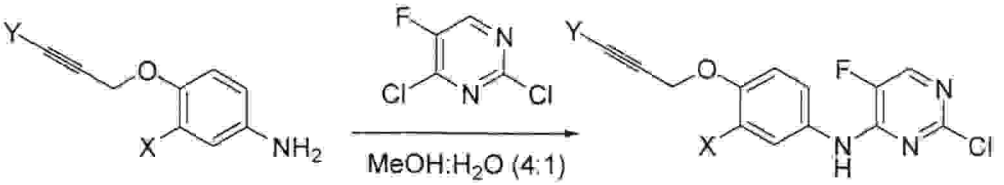
2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,04 - 8,03 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 - 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), e 2,58 (s, 3H).

N4-[2-(terc-Butilcarbonil)amino-3-metoxipirid-6-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (65)

Uma mistura homogênea de 6-amino-2-(terc-butil-carbonil)amino-3-metoxipiridina (35) (1,5 g, 6,72 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (53) (1,68 g, 10 mmol) em metanol:água (20 mL, cada) foi agitada a 60° C durante 48 horas. A mistura de reação em diluição com água (100 mL) forneceu um sólido, que foi isolado por filtração para obter N4-[2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipirid-6-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: pureza: 89 %; MS (m/z): 354 (MH^+).

Exemplo 22



2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinoamina (X = H, Y = H)

4-(prop-2-iniloxi)anilina bruto(0,750 g, 5,10 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,27 g, 0,760 mmol) foram agitados em MeOH/água (4:1, 35 mL) na temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com HCl 1N (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, hexanos elevados a EtOAc:hexanos (1:10)) para fornecer 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinoamina como um sólido marrom claro (0,514 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 279 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 22, métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinoamina (X = Me, Y = H)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,7 e 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,7 e 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 293 (MH^+).

2-Cloro-N4-[3-cloro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (X

= Cl, Y = H)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 3,0 e 9,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,79 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 313 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-inilóxi)fenil]-4-pirimidinoamina (X = F, Y = H)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,7 e 12,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 297 (MH^+).

N4-[4-(But-2-inilóxi)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (X = H, Y = Me)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 2,4 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 293 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilóxi)fenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 0,9, 2,1, e 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (ddd, J = 0,9, 2,4, e 8,1 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 279 (MH^+).

2-Cloro-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,77 (m, 2H); LCMS: pureza: 94 %, MS (m/e): 290 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(3-piridinilmetil)benz[1,4]oxazin-7-il]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,56 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 1,5 e 4,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,5 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,29 (m, 2H), 3,36 (m, 2H); LCMS (m/z): 372 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 5,1 e 7,6 Hz), 6,98 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 5,08 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,49 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,09 (d, 3H, J = 5,4 Hz), 3,96 (s, 2H); LCMS (m/z): 315 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

LCMS (m/z): 331 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(2-metilitiazol-4-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,15 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,89 (br s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,73 (s, 3H); LCMS (m/z): 351 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,58 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,96 (br s, 1H), 5,19 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,60 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,35 (m, 2H), 6,96 (d,

2H, J = 9,0 Hz), 6,92 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,99 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 304 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-piridinilóxi)fenil]-4-pirimidinoamina

Preparado usando-se procedimento descrito no Exemplo 20. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,89 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,16 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,09 (s, 1H); LCMS (m/z): 317 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,71 (br s, 4H), 2,64 (br s, 4H); LCMS (m/z): 353 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1-metanossulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 3,59 (br s, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,89 (s, 3H); LCMS (m/z): 414 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1-acetil-4-piperazinil)carbonilfenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,12 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,47 (br s, 8 h), 2,01 (s, 3H); LCMS (m/z): 378 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 3,86 (br s, 4H), 3,25 (br s, 4H); LCMS (m/z): 385 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,04 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,27 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 345 (MH^+).

2-Cloro-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 311,35 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,22 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,36 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,28 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,25 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-4-pirimidinoamina

LCMS: 289,38 (MH^+).

N4-(Benzotiofeno-5-il)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 280,26 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-4-pirimidinoamina

LCMS: 289,43 (MH^+).

2-Cloro-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,28 (MH^+).

N4-[(2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 375,01 (MH^+).

N4-[(2S,4S)-1-t-Butoxicarbonil-2-metilcarboxilato-pirrolidina]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 375,02 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[(2S,4R)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,36 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[(2S,4S)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-4-pirimidinoamina

LCMS: 275,39 (MH^+).

2-Cloro-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,38 - 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,06 - 4,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), LCMS: 342,01 (MH^+).

2-Cloro-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,20 - 8,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,13 (bs, 1H), 4,66 - 4,61 (m, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,06 - 4,04 (bs, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), LCMS: 341,99 (MH^+).

2-Cloro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 291,05 (MH^+).

2-Cloro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

LCMS: 291,05 (MH^+).

Exemplo 23

2-Cloro-N4-(3-cianometilenoóxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

Uma suspensão de 3-cianometóxi-4,5-dimetoxianilina (1,5 g), 2,4-dicloro-5-fluopirimidina e 1,3 g de bicarbonato de sódio em 70 mL

(4:1 EtOH/THF) foi agitada durante a noite em ambiente foi diluída com Solução de HCl 1 N. O precipitado foi coletado por filtração por sucção, seco, triturado com éter, coletado novamente por filtração por sucção e seco para render 1,3 g 80 % do produto desejado 2-cloro-N4-(3-cianometóxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,18 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,18(d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 339 (MH^+).

Exemplo 24

2-Cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinoamina

Uma mistura de 250 mg de 6-Amino-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazina e 460 mg de 2,4-Dicloro-5-metilpirimidina em 15 mL de metanol foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e foi reduzida em volume por evaporação rotativa. A solução foi filtrada e o filtrado diluído com água e neutralizada com bicarbonato de sódio. O precipitado foi coletado por filtração por sucção lavado com água e seco no funil para render 75 mg 20 % do produto desejado 2-Cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]-oxazin-6-il)-4-pirimidinoamina ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,98 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H J = 6 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) pureza: 97 %; MS (m/e) 291 (MH^+).

Exemplo 25

2-Cloro-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-4-pirimidino-amina

Uma mistura de 1,3 g de 6-Amino-4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazina e 3,3 g de 2,4-Dicloro-5-metilpirimidina em 100 mL de metanol foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e foi reduzida em volume por evaporação rotativa. A solução foi filtrada e o filtrado diluído com água e neutralizada com bicarbonato de sódio. O precipitado foi coletado por filtração por sucção lavado com água e seco no funil para render 660 mg 13 % do produto desejado 2-Cloro-5-metil-N4-(4-metil-3-

oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-4-pirimidinoamina ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,93 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) pureza: 97 %; MS (m/e) 321 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplos 20 a 25, métodos descritos aqui, ou métodos conhecidos aos técnicos habilitados.

2-Cloro-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,711 (s, 1H), 8,235 - 8,219 (d, J = 4,8 hz, 1H), 7,251 - 7,226 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,162 - 7,122 (m, 2H), 2,852 - 2,790 (m, 4H), 2,130 (s, 3H), LCMS: 291,36 (MH^+).

2-Cloro-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,959 (s, 1H), 8,305 - 8,293 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,410 (s, 1H), 7,285 - 7,262 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,192 - 7,164 (d, J = 8,4Hz, 1H), 3,784 (s, 3H), 2,808 - 2,726 (m, 4H), LCMS: 307,04 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,809 (s, 1H), 8,442 - 8,432 (d, J = 3,0 hz, 1H), 7,665 - 7,649 (d, J = 4,8 hz, 1H), 7,017 - 7,001(d, J = 4,8 hz, 1H), 3,793 (s, 3H), LCMS: 288,25 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-hidróxi-4-metilquinolin-6-il)-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,599 (s, 1H), 10,077 (s, 1H), 8,291 - 8,280 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,064 (s, 1H), 7,766 - 7,736 (d, J = 9Hz, 1H), 7,295 - 7,266 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,410 (s, 1H), 2,389 (s, 3H).

2-Cloro-N4-(4-cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,223 (s, 1H), 8,372 - 8,360 (d, J = 3,6Hz, 1H), 8,138 (s, 1H), 8,004 - 7,975 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,599 - 7,571 (d, J = 8,4Hz, 1H), 3,047 - 2,999 (t, 2H), 2,885-2,837 (t, 2H), LCMS: 344,93 (MH^+).

N4-[4-(2-Carboxietileno)fenil]-2-cloro-5-fluoro- 4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,075 (s, 1H), 9,908 (s, 1H), 8,271 - 8,260 (d, J = 3,3Hz, 1H), 7,548 - 7,520 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,221 - 7,193 (d, J = 8,4Hz, 2H), 2,818 - 2,767 (t, 2H), 2,549-2,497 (t, 2H).

N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,269 - 8,257 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,540 - 7,512 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,266 (s, 1H), 7,197 - 7,169 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,740 (s, 1H), 2,796 - 2,745 (t, 2H), 2,365 - 2,313 (t, 2H), LCMS: 295,30 (MH^+).

2-Cloro-N4-[3,4-diidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,963 (s, 1H), 7,919 (s, 1H), 7,260 - 7,215 (m, 2H), 6,766 - 6,739 (d, J = 8,1Hz, 1H), 2,845 - 2,796 (t, 2H), 2,442 - 2,392 (t, 2H), LCMS: 293,01 (MH^+).

2-Cloro-N4-(2-N,N'-dimetilamino-quinolin-6-il)-5-fluoro-4-pirimidino-amina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,015 (s, 1H), 8,273 - 8,261 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,955 - 7,925 (m, 2H), 7,705 (s, 1H), 7,532 - 7,502 (d, J = 9Hz, 1H), 7,077 - 7,047 (d, J = 9,0 hz, 1H), 3,138 (s, 6H).

N4-[(4R)-1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-4-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,330 - 8,309 (d, J = 6,3Hz, 1H), 8,093 - 8,081 (d, J = 3,6Hz, 1H), 4,462 - 4,444 (m, 1H), 3,587 - 3,528 (m, 1H), 3,436 - 3,378 (m, 1H), 3,208 - 3,154 (m, 1H), 2,138 - 2,095 (m, 1H), 1,958 - 1,914 (m, 1H), 1,395 (s, 9H).

2-Cloro-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il]-5-fluoro-4-pirimidino-amina

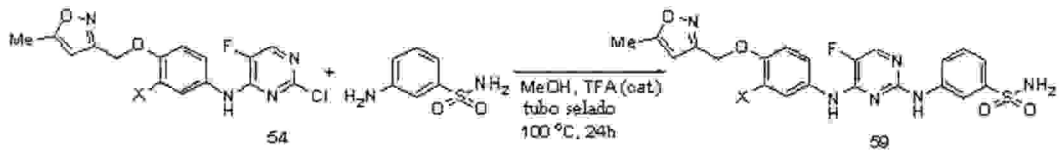
^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,320 (s, 1H), 8,113 - 8,092 (d, J = 6,3Hz, 1H), 4,543 - 4,001 (m, 1H), 3,908 (s, 2H), 3,718 - 3,543 (m, 1H), 3,520 - 3,299 (m, 3H), 2,208 - 1,979 (m, 2H), LCMS: 284,29 (MH^+).

N4-(2-cianoetileno-benzotiofeno-5-il)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,104 (s, 1H), 8,326 - 8,308 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,963 - 7,934 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,813 (s, 1H), 7,391 - 7,355 (d, J = 9Hz, 1H), 7,313 (s, 1H), 3,248 - 3,202 (t, 2H), 2,969 - 2,922 (t, 2H).

[0517]

Exemplo 26



54 59

I-230: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (59, X = H)

Uma mistura de 2-cloro-5-fluoro-N-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (54, X = H) (100 mg, 0,298 mmol), 3-aminobenzenossulfonamida (51,2 mg, 0,298 mmol) e ácido trifluoroacético (TFA) (2 gotas) em MeOH (2 mL) foi reagida em frasco de reação selado a 100° C durante 24 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [coluna de gel de sílica, eluído com CH_2Cl_2: NH_3 2M em MeOH (1 a 3 %)] para fornecer de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (59, X = H). Esta reação também trabalha bem na ausência de ácido trifluoroacético. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,46 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 471 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 26.

I-219: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J =

3,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/z): 485 (MH^+).

I-220: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 89 %; MS (m/z): 506 (MH^+).

I-221: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,44 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/z): 520 (MH^+).

I-222: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,46 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/z): 503 (MH^+).

I-233: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8;05 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,54 (s, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

I-234: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metil-isoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (m/z): 499 (MH^+).

I-235: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,38 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,38 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,55 (d, 3H, J = 1,8 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 499 (MH^+).

I-237: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metil-isoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,18 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,34 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 503 (MH^+).

I-223: N2-(3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,71 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,7 e 13,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,20 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/z): 538 (MH^+).

I-224: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Hz,

1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,20 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/z): 521 (MH^+).

I-238: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,31 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

I-216: N2- (3-Aminossulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro- N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96 %, MS (m/e): 520 (MH^+).

I-217: N2- (3-Aminossulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro- N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 99 %, MS (m/e): 504 (MH^+).

V-1: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (s, J = 2,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,7 e 9,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LCMS: pureza: 87 %; MS (m/z): 486 (MH^+).

I-240: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,12 (s, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,35 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

I-214: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/z): 485 (MH^+).

I-206: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetilóxi)fenil-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 93 %; MS (m/z): 489 (MH^+).

I-207: 5-Fluoro-N2-(3-morfolinossulfonilfenil)-N4-[4-(2-morfolinoetilóxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,1Hz), 7,60 (3H, dd, J = 2,4 Hz e 2,1 Hz), 7,12 (s, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,58 (m, 3H), 3,32 (m, 8 h), 3,30 (m, 8 h), 2,70 (t, 2H, J = 5,7Hz); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/z): 559 (MH^+).

I-208: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolino-carbonilmetilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,68 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4Hz), 4,82 (s, 2H), 3,75 (bs, 4H), 3,50 (bs, 4H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 503 (MH^+).

I-209: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolino-carbonilmetilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,85 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,43 (s, 4H), 2,18 (s,3H); LCMS: pureza: 88 %; MS (m/z): 517 (MH^+).

I-203: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetil-óxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,48 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,55 (bs,4H), 3,31 (bs, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 87 %; MS (m/z): 503 (MH^+).

VII-51: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,11 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,13 (t, 2H, J = 3,3 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,41 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 92 %; MS (m/z): 460 (MH^+).

VII-52: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,14 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,11 (s, 2H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/z): 460 (MH^+).

VII-42: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 7,93 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,37 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/z): 474 (MH^+).

VII-43: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]-oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,14 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,11 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 474 (MH^+).

I-204: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-

morfolinoetilóxi)fenil]2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,26 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,10 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,54 (bs, 4H), 2,69 (bs, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,12 (s, 4H).

VI-111: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metóxi-etilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 94 %; MS (m/z): 468 (MH^+).

V-14: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-ciano-metil-5-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/z): 513 (MH^+).

V-15: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-ciano-metil-5-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,66 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,10 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 1,8 hz), 5,10 (s, 2H), 1,52 (s, 6H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/z): 533 (MH^+).

VI-112: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metóxi-etilenoóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 91 %; MS (m/z): 448 (MH^+).

I-205: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetilóxi)-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 87 %; MS (m/z): 489 (MH^+).

VII-26: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-diidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,17 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,86(s,

1H), 7,82(d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,27 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,67 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,88 (s, 6H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 487 (MH^+).

VII-27: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-diidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,95 (dd, 2H, J = 2,7 Hz e 2,4 Hz), 7,30 (dd, 3H, J = 2,4 Hz e 2,4 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,7Hz), 5,67 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,88 (s, 6H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 507 (MH^+).

IX-9: N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,83 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 8,4Hz), 2,45(s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/z): 456 (MH^+).

IX-10: N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminossulfonil-4-cloro-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J = 9,0 hz); LCMS: pureza: 87 %; MS (m/z): 476 (MH^+).

IX-11: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,55(d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,04 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/z): 452 (MH^+).

IX-12: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,08 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26 (m, 3H), 4,04 (s, 2H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/z): 438

(MH^+).

IX-13: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,87 (s, 1 H), 7,35 (m, 5H), 4,02 (s, 2H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/z): 438 (MH^+).

IX-14: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,87 (s, 2H), 7,41 (s,1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/z): 452 (MH^+).

I-244: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 584 (MH^+).

I-245: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,5 Hz), 7,17 (br s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,34 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 0,83 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 584 (MH^+).

I-239: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,03 (d,

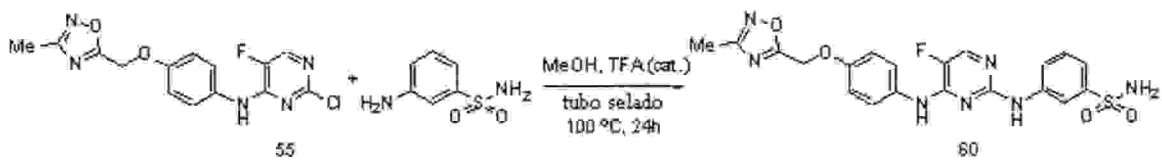
1H, J = 3,9 Hz), 7,96 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 3,3 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH^+).

I-241: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,37 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 570 (MH^+).

I-246: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (br s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,36 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 570 (MH^+).



55 60

I-252: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (60)

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,51 (br s, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 4H), 6,73 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

I-253: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,62 (s, 1H), 9,46 (s,

1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 7,5 Hz),7,62 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz),7,43 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11 (br s, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

I-231: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11 (br s, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

I-259: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,22 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 486 (MH^+).

I-258: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,07 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

I-254: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, 2H, J = 2,1 e 8,1 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,74 (dd, 2H, J = 2,1 e 8,2 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS (m/z): 486 (MH^+).

III-14: N2-(3-aminossulfonilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,11 - 8,10 (d, J = 3 Hz, 2H), 7,98 - 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 4H); LCMS (m/z): 412,97 (MH^+).

III-15: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (br s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 5H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 427,01 (MH^+).

III-16: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,09 - 8,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H) 8,06 - 8,04 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 2,86 - 2,81 (m, 4H); LCMS: (m/z): 430,98 (MH^+).

III-106: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,10 (br s, 2H), 7,97 - 7,94 (bd, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,21 - 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 469,88 (MH^+).

I-267: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,411 (s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,07 - 8,06 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 - 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 488,41 (MH^+).

I-266: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-

oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,08 - 8,07 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,68 - 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 490,36 (MH^+).

I-260: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,2 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,31 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH^+).

I-255: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,99 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,22 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 5,43 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,35 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH^+).

I-261: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34 (br s, 1H), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,35 (m, 9H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH^+).

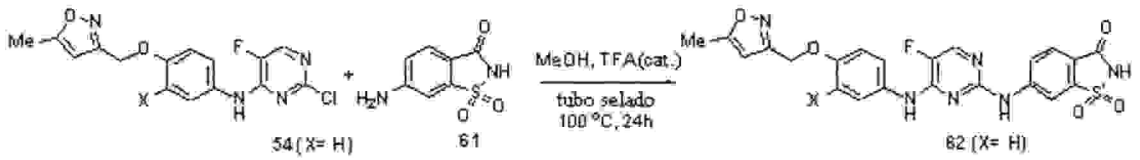
I-256: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,68 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,44

(m, 2H), 7,27 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,41 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 0,86 (t, 6H, J = 7,2 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH^+).

I-262: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

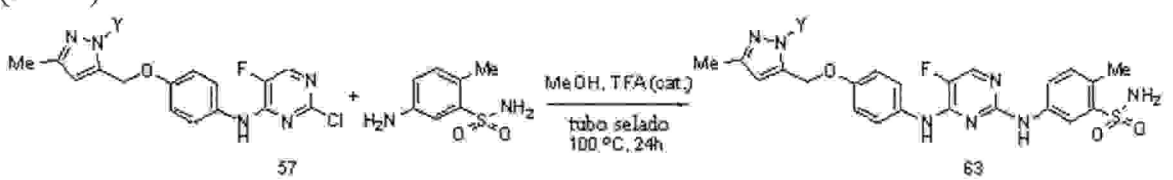
^{1}H RMN (DMSO d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,36 (m, 9H), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH^+).



54 (X= H) 61 62 (X= H)

VIII-1: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacarin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 10,07 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz),7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,45 (br s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,41 (s, 3H);LCMS (m/z): 497 (MH^+).



57 63

I-198: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/z): 498 (MH^+).

I-199: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-benzil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

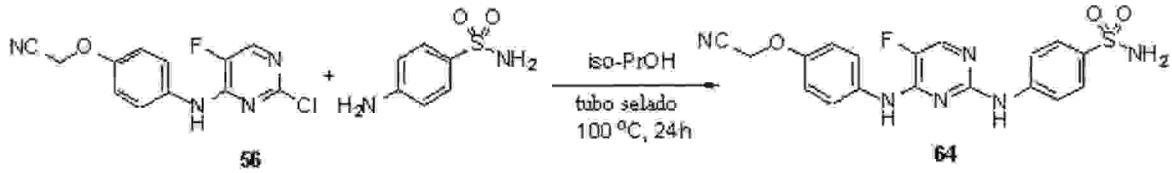
^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 5H), 7,18 - 7,11 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/z): 575 (MH^+).

I-197: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

Uma suspensão de metanol (1,0 mL) de N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-benzil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)-metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (63, Y = benzila, 50 mg, 0,087 mmol), 10 % de Pd/C (20mg), e HCl 4N (30 µL, 0,12 mmol) foi desgaseificada sob vácuo, retro-enchida com hidrogênio, e agitada durante 24 h sob um balão de hidrogênio a temperatura ambiente. A mistura de reação depois foi filtrada através de Celite, e a torta do filtro foi lavada com metanol (10 mL). A remoção de metanol sob vácuo forneceu 43 mg de N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina como um sólido branco amarelado (63, Y = H). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/z): 484 (MH^+).

286

Exemplo 27



56 64

I-16: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

4-Nitrofenol (10 g), bromoacetamida (10 g) e K_2CO_3 (15 g) foram colocados em suspensão em acetona (30 mL). A solução amarela foi agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi diluída com água e acetona foi removida sob pressão reduzida. O precipitado amarelo claro foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer O-aminocarbonilmetil-4-nitrofenol (11,5 g) como um sólido bege.

O-Aminocarbonilmetil-4-nitrofenol (5 g) foi dissolvido em metanol (50 mL) e à solução foi adicionado 10 % de Pd-C (500 mg). A mistura de reação foi reagida sob atmosfera de hidrogênio (~ 40 psi) durante 1 h. O catalisador foi separado por filtração em Celite. O filtrado foi evaporado para fornecer 4-(aminocarbonilmetóxi)anilina como um sólido branco.

4-(Aminocarbonilmetóxi)anilina (5 g) e 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (6 g) foram dissolvidos em metanol (10 mL) e água (1 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois metanol foi removido sob pressão reduzida. A solução aquosa remanescente foi acidificada com HCl 1 N aquoso (80 mL). O precipitado branco foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer N4-(4-aminocarbonilmetóxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina como um sólido.

N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (2 g) foi dissolvido em THF (20 mL). A esta solução foi

adicionado anidrido trifluoroacético (1,9 mL) e piridina (1,65 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois ela foi diluída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com K_2CO_3 aquoso (2 x 100 mL), HCl 1 N aquoso (100 mL) e água (100 mL). A camada de acetato de etila foi separada, seca e evaporada para fornecer 2-cloro-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina como um sólido branco.

2-Cloro-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina (100 mg) e sulfanilamida (100 mg) foram dissolvidos em isopropanol (1mL). A solução foi aquecida a 100 °C durante a noite, depois diluída com metanol (5 mL) e sonicada. A precipitação foi separada por filtração, lavada com metanol e seca para fornecer N2-(4-aminossulfonil)-fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina como um sólido bege. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,71 (br, 1H), 9,85 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,19; LCMS: pureza: 95,05 %; MS (m/e): 415,01 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 27.

I-17: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,31 (br, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,90 (br, 1H), 9,97 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,94; LCMS: pureza: 93,17 %; MS (m/e): 415,54 (MH^+).

I-91: N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,43 (s, 2H), 6,72 (dd, J = 2,1, 7,5 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,91 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,39; LCMS: pureza: 91,64 %; MS (m/e): 433,00 (MH^+).

I-88: N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,41 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,35 - 7,54 (m, 6H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,62 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,09; LCMS: pureza: 94,82 %; MS (m/e): 433,46 (MH^+).

I-3: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(3-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (br, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,55 (br, 1H), 9,62 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,17; LCMS: pureza: 93,10 %; MS (m/e): 415,56 (MH^+).

I-4: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(3-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,78 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,81; LCMS: pureza: 88,73 %; MS (m/e): 415,58 (MH^+).

III-3: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,01 (s, 2H), 7,15 (br, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,78 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,85; LCMS: pureza: 89,03 %; MS (m/e): 399,54 (MH^+).

III-4: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,00 (s, 2H), 7,29 (br, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,80 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,02; LCMS: pureza: 98,20 %; MS (m/e): 399,53 (MH^+).

I-18: N4-(4-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 99,80 %; MS (m/e): 498,06 (MH^+).

I-19: N4-(4-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,38 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,15; LCMS: pureza: 93,41 %; MS (m/e): 498,39 (MH^+).

I-89: N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,41

- 7,56 (m, 5H), 8,10 (m, 2H), 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,44 (br, 1H), 9,51 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,35; LCMS: pureza: 86,95 %; MS (m/e): 516,11 (MH^+).

I-5: N4-(3-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,48 (br, 1H), 9,55 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,35; LCMS: pureza: 91,89 %; MS (m/e): 498,06 (MH^+).

III-5: N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 3,99 (s, 2H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,48 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,59; LCMS: pureza: 93,12 %; MS (m/e): 482,06 (MH^+).

RI-6: N4-(3-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 99,63 %; MS (m/e): 498,05 (MH^+).

III-6: N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96,81 %; MS (m/e): 482,03 (MH^+).

I-115: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,36 (br, 1H), 7,55 (br, 1H), 7,58 (d, J = 9,3 Hz, 2H),

7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,86 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,26; LCMS: pureza: 95,49 %; MS (m/e): 433,36 (MH^+).

I-111: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,42 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (br, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,52 (br, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,84 (br, 1H), 9,94 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,04; LCMS: pureza: 96,23 %; MS (m/e): 433,39 (MH^+).

I-112: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,86 (t, 4H), 4,41 (s, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (br, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,50 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,33; LCMS: pureza: 77,73 %; MS (m/e): 516,44 (MH^+).

I-65: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,41 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 9,35 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,36; LCMS: pureza: 91,76 %; MS (m/e): 429,05 (MH^+).

I-66: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (br, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz,

2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,61 (br, 1H), 9,76 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,42; LCMS: pureza: 96,39 %; MS (m/e): 429,39 (MH^+).

I-116: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi]fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,63 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (br, 3H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (br, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,76 (br, 1H), 9,93 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,11; LCMS: pureza: 94,25 %; MS (m/e): 447,40 (MH^+).

I-117: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,60 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (br, 1H), 7,31 (br, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,79 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,17; LCMS: pureza: 95,18 %; MS (m/e): 447,44 (MH^+).

I-125: N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-N2-(4-aminossulfonil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 6H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,22 (br, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,14; LCMS: pureza: 98,31 %; MS (m/e): 461,33 (MH^+).

I-21: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (br, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,42 (br, 1H),

9,63 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,94; LCMS: pureza: 96,69 %; MS (m/e): 449,34 (MH^+).

III-7: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,51 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,82 (br s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,31; LCMS: pureza: 96,68 %; MS (m/e): 413,66 (MH^+).

III-8: N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,01 (s, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (br, 2H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 9,79 (br s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,00; LCMS: pureza: 90,19 %; MS (m/e): 433,00 (MH^+).

I-75: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,70 (s, 6H), 7,14 (br, 2H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,63 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,30; LCMS: pureza: 94,43 %; MS (m/e): 443,64 (MH^+).

I-274: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina

4-Nitrofenol (10 g), bromoacetonitrila (6 mL) e K_2CO_3 (15 g) foram colocados em suspensão em acetona (100 mL). A solução amarela foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e acetona foi removida sob pressão

reduzida. O precipitado amarelo claro foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer O-cianometil-4-nitrofenol.

O-Cianometil-4-nitrofenol (8 g) foi dissolvido em metanol (50 mL) e à solução foi adicionado hidroxiamina HCl (3,4 g) e trietilamina (9,4 mL). A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante 4 dias e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em THF (50 mL). À solução foi adicionado AcCl (23 mL) e trietilamina (50 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, depois adicionado água (30 mL) e NaOH (18 g). A solução de reação foi submetida ao refluxo durante a noite, depois diluída com água (200 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 150 mL). Depois da separação, as camadas de EtOAc combinadas foram secas, evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (EtOAc/hexanos = 1/2, 1/1, EtOAc) e recristalizado de EtOAc e hexanos para fornecer O-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil-4-nitrofenol.

O-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil-4-nitrofenol (1 g) foi dissolvido em THF (40 mL) e água (40 mL). Bissulfito de sódio (3,8 g), bicarbonato de sódio (1,4 g), K_2CO_3 (1,8 g) foram adicionados à solução. Ela foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min, depois diluída com água (80 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas, evaporadas para fornecer 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina.

4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina e 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (1 g) foram dissolvidos em metanol (5 mL) e água (1 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 3dias. Depois a solução foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram evaporadas para fornecer 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]-fenil-4-pirimidinoamina.

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metóxi]fenil-4-pirimidinoamina (80 mg) e [3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]anilina (80 mg) foram dissolvidos em isopropanol (1mL) e TFA foi adicionado (5 gotas). A solução foi aquecida a 100 °C durante a noite, depois evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (2,0 M NH_3 /metanol em DCM = 1 a 3 %) e recristalizado a partir de acetato de etila e hexanos para fornecer 5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,51 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,24; LCMS: pureza: 76,41 %; MS (m/e): 555,37 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar como descrito acima.

I-275: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 87,52 %; MS (m/e): 472,33 (MH^+).

I-276: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]fenil-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 84,90 %; MS (m/e): 472,31 (MH^+).

I-20: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

2-Cloro-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina (1 g) e 2-metil-5-aminobenzenossulfonamida (1 g) foram dissolvidos em isopropanol (10 mL) e TFA (10 gotas). A solução foi aquecida a 100 °C durante a noite, depois diluída com DMF (30 mL). A solução foi aquecida a 50 °C e adicionado água até que ligeiramente

turva. A solução foi lentamente esfriada até a temperatura ambiente. A precipitação bege foi separada por filtração, lavada com água e seca. O sólido foi recolocado em suspensão em metanol e sonicado. O sólido foi separado por filtração, lavado com metanol e seco para fornecer N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (1,3 g). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,50 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,56 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,34; LCMS: pureza: 95,79 %; MS (m/e): 429,51 (MH^+).

I-76 945941: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

4-Nitrofenol (5 g), 2-bromoisobutirato de metila (5,6 mL) e K_2CO_3 (7,5 g) foram colocados em suspensão em acetona (60 mL). A solução amarela foi submetida ao refluxo durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (150 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram evaporadas para fornecer 2-(4-nitrofenóxi)isobutirato de metila.

2-(4-nitrofenóxi)isobutirato de metila foi dissolvido em metanol (50 mL) e água (50 mL). Hidróxido de sódio (5 g) foi adicionado. A solução foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min, depois acidificada com HCl 1N aquoso para pH ~3. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram evaporadas para fornecer ácido 2-(4-nitrofenóxi)isobutírico.

ácido 2-(4-nitrofenóxi)isobutírico (5 g), cloroformiato de isobutila (4,36 mL) e trietilamina (8 mL) foram agitados em diclorometano (20 mL) na temperatura ambiente durante 1h. Depois amônia 2,0 M em metanol (20 mL) foi adicionada à solução. Ela foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h e evaporada. A mistura foi

purificada por recristalização a partir de EtOAc e hexanos para fornecer 2-(4-nitrofenóxi)-2-metilpropanamida.

2-(4-Nitrofenóxi)-2-metilpropanamida foi dissolvido em metanol (50 mL) e à solução foi adicionado 10 % de Pd-C (500 mg). A mistura de reação foi reagida sob atmosfera de hidrogênio (~ 40 psi) durante 1 h. O catalisador foi separado por filtração em Celite. O filtrado foi evaporado para fornecer 2-(4-aminofenóxi)-2-metilpropanamida como um sólido branco.

2-(4-Aminofenóxi)-2-metilpropanamida e 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (2 g) foram dissolvidos em metanol (20 mL) e água (10 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com água (100 mL) e sonicada. O precipitado branco foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer N4-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina como um sólido.

N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (900 mg) foi dissolvido em THF (20 mL). A esta solução foi adicionado anidrido trifluoroacético (0,8 mL) e piridina (0,7 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois ela foi diluída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com K_2CO_3 aquoso (2 x 100 mL), HCl 1 N aquoso (100 mL) e água (2 x 100 mL). A camada de acetato de etila foi separada, seca e evaporada para fornecer 2-cloro-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina como um sólido branco.

2-Cloro-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina (100 mg) e 3-aminobenzenossulfonamida (100 mg) foram dissolvidos em isopropanol (1mL) e TFA (5 gotas). A solução foi aquecida a 100 °C durante a noite, depois diluída com metanol (3 mL) e sonicada. A precipitação foi separada por filtração, lavada com metanol e

seca para fornecer N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina como um sólido bege. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,69 (s, 6H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (br, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,30; LCMS: pureza: 81,69 %; MS (m/e): 443,02 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo anterior ou por métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

I-126: N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,41 (s, 6H), 6,88 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,53 (br, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,29 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,34; LCMS: pureza: 95,58 %; MS (m/e): 461,31 (MH^+).

I-73: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,69 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,39 (br, 1H), 9,42 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,64; LCMS: pureza: 97,27 %; MS (m/e): 457,14 (MH^+).

I-67: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,41 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz,

1H), 8,07 (m, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,39 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,64; LCMS: pureza: 95,10 %; MS (m/e): 443,46 (MH^+).

I-22: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,20 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (br, 2H), 7,50 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,06; LCMS: pureza: 95,53 %; MS (m/e): 429,51 (MH^+).

I-23: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (br, 2H), 7,40 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,80 (br, 1H), 9,92 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,02; LCMS: pureza: 98,05 %; MS (m/e): 429,64 (MH^+).

I-24: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,49 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,28; LCMS: pureza: 96,81 %; MS (m/e): 443,75 (MH^+).

I-113: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminossulfonil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,24 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,36 (br, 2H), 7,38 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H),

7,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,66 (br, 1H), 9,88 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,17; LCMS: pureza: 82,30 %; MS (m/e): 447,04 (MH^+).

I-92: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminossulfonil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,22 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,45 (br, 1H), 7,47 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,12 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,62 (br, 1H), 9,78 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,45; LCMS: pureza: 92,52 %; MS (m/e): 447,44 (MH^+).

I-114: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-amino-sulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

[0001] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,24 (s, 6H), 4,14 (s, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,48 (br, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,81 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,12; LCMS: pureza: 93,05 %; MS (m/e): 461,43 (MH^+).

I-93: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-amino-sulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,23 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 4H), 7,47 (br, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,19 (br, 1H), 9,48 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,22; LCMS: pureza: 73,18 %; MS (m/e): 461,58 (MH^+).

I-25: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,26 (s, 6H), 4,91 (s, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,20

(d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,96 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,66; LCMS: pureza: 96,84 %; MS (m/e): 443,05 (MH^+).

I-26: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,26 (s, 6H), 4,90 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,25 (br, 1H), 9,50 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,11; LCMS: pureza: 93,34 %; MS (m/e): 443,04 (MH^+).

I-27: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,25 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,94 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,21 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 217,5; LCMS: pureza: 96,48 %; MS (m/e): 457,39 (MH^+).

I-28: N2-(4-Aminossulfonil-3-metoxifenil)-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,67 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,40 (br, 1H), 9,52 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,82; LCMS: pureza: 89,30 %; MS (m/e): 445,37 (MH^+).

III-9: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,51 (br, 1H), 9,56 (br, 1H);

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,21; LCMS: pureza: 89,37 %; MS (m/e): 429,14 (MH^+).

I-70: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,69 (s, 3H), 5,41 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,41 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,75; LCMS: pureza: 93,14 %; MS (m/e): 459,17 (MH^+).

I-60: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 5,37 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (br, 2H), 7,48 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,90 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,99; LCMS: pureza: 97,08 %; MS (m/e): 443,15 (MH^+).

I-61: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 5,36 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,75 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,06; LCMS: pureza: 95,36 %; MS (m/e): 443,64 (MH^+).

I-62: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,36 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21

(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,89 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,19; LCMS: pureza: 93,72 %; MS (m/e): 457,18 (MH^+).

I-94: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,38 (br, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,23 (br, 1H), 9,35 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 203,07; LCMS: pureza: 62,07 %; MS (m/e): 447,05 (MH^+).

I-90: N4-(3-Aminocarbonilmetóxi)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,64 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,36 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,17; LCMS: pureza: 83,29 %; MS (m/e): 447,13 (MH^+).

I-118: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,60 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,95 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,03; LCMS: pureza: 89,00 %; MS (m/e): 461,09 (MH^+).

I-127: N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etóxi]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,41 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,25 (br, 1H), 9,35 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,91; LCMS: pureza: 92,68 %; MS (m/e): 475,18 (MH^+).

I-95: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,22 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,14 (br, 1H), 9,32 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 203,12; LCMS: pureza: 93,67 %; MS (m/e): 461,16 (MH^+).

I-119: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminossulfonil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,64 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,32 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,66 (s, 4H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 10,32 (br, 1H), 10,63 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 199,40; LCMS: pureza: 88,84 %; MS (m/e): 461,14 (MH^+).

I-120: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminossulfonil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,58 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,87 (br, 1H), 10,03 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,79; LCMS: pureza: 87,27 %; MS (m/e): 461,08 (MH^+).

I-96: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,21 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,46 (br, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,15 (br, 1H), 9,33 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,71; LCMS: pureza: 83,51 %; MS (m/e): 475,19 (MH^+).

I-121: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,58 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,40 (br, 3H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,02 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,86; LCMS: pureza: 87,82 %; MS (m/e): 475,06 (MH^+).

I-122: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,24 (s, 6H), 4,29 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,15 (br, 2H), 7,28 (br, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,55 (br, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,39 (br, 1H), 9,70 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,52; LCMS: pureza: 89,76 %; MS (m/e): 475,09 (MH^+).

I-123: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 4,27 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,28 (br, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,53 (br, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,17 (br, 1H), 9,48 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,22; LCMS: pureza: 90,76 %; MS (m/e): 475,12 (MH^+).

I-124: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etóxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-amino-sulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 4,27 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,13 (br, 1H), 9,36 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,79; LCMS: pureza: 96,27 %; MS (m/e): 489,17 (MH^+).

I-63: N2-(4-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 5,01 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,98 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,54; LCMS: pureza: 97,32 %; MS (m/e): 457,15 (MH^+).

I-71: N2-(3-Aminossulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 5,01 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,20 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,98 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,67; LCMS: pureza: 99,05 %; MS (m/e): 457,59 (MH^+).

I-72: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 5,01 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,74 (br, 1H), 9,83 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,19; LCMS: pureza: 97,45 %; MS (m/e): 471,60 (MH^+).

I-7: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(3-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,72 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 9,3 Hz, 1H), 6,82 (br, 2H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 8,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,51 (br, 1H), 9,55 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,04; LCMS: pureza: 91,71 %; MS (m/e): 445,00 (MH^+).

I-77: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,70 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,80 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,48 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,44; LCMS: pureza: 84,88 %; MS (m/e): 473,10 (MH^+).

I-29: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(4-ciano-metóxi-3-metil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,80 (br, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,52 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,86; LCMS: pureza: 70,82 %; MS (m/e): 459,02 (MH^+).

I-32: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,24 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,36 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,49; LCMS: pureza: 70,55 %; MS (m/e): 472,94 (MH^+).

I-64: N2-(4-Aminossulfonil-3-metóxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)-etóxi-3-

metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,34 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,80 (br, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 4H), 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,78; LCMS: pureza: 77,96 %; MS (m/e): 473,14 (MH^+).

I-33: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,04 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,77, -158,04; LCMS: pureza: 97,97 %; MS (m/e): 433,69 (MH^+).

III-10: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-ciano-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,00 (s, 2H), 7,28 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 3,6, 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,77 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,13, - 159,13; LCMS: pureza: 99,78 %; MS (m/e): 417,57 (MH^+).

I-68: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

LCMS: pureza: 89,22 %; MS (m/e): 447,79 (MH^+).

I-74: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etóxi]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,69 (s, 6H), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,81 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,14, - 159,13; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e):

461,72 (MH^+).

I-34: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometóxi-3-metil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,16 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,90 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,08, -158,67; LCMS: pureza: 99,77 %; MS (m/e): 447,69 (MH^+).

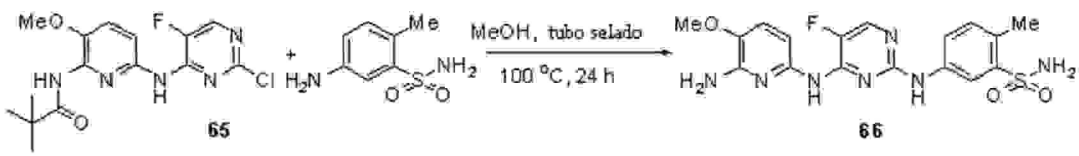
I-35: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometóxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96,22 %; MS (m/e): 461,84 (MH^+).

I-69: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etóxi-3-metil]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,36 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,73 (br, 1H), 9,82 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,28, -158,94; LCMS: pureza: 99,33 %; MS (m/e): 461,74 (MH^+).

Exemplo 28



VII-9: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (66)

Uma mistura de N4-[2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipirid-6-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (65) (25 mg, 0,07 mmol) e 3-aminossulfonil-4-metilanilina (15 mg) em metanol (1 mL) foi agitada em um tubo selado a 100° C durante 48 h. A mistura de reação depois foi submetida a cromatografia (gel de sílica, CH_2Cl_2 depois 2 a 4 % de NH_3/MeOH 2N em CH_2Cl_2) para obter N2-(3-aminossulfonil-4-

metilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (66). (Nota: O grupo N- terc-butilcarbonila foi clivado durante esta reação para fornecer função de amina livre). LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 420 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 28.

VII-7: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 92 %; MS (m/z): 406 (MH^+).

VII-8: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 92 %; MS (m/z): 440 (MH^+).

VII-10: N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 93 %; MS (m/z): 526 (MH^+).

VI-96: N2-(3-Butilaminossulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 - 8,19 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,17 - 8,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,36 - 1,31 (m, 2H), 1,26 - 1,18 (m, 2H), 0,81 - 0,76 (m, 3H); LCMS (m/z): 455,02 (M^+).

VI-97: N2-(3-Butilaminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,17 - 8,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 2H), 7,97 (br s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,26 - 1,18 (m, 2H), 0,81 - 0,76 (m, 3H); LCMS (m/z): 470,33 (M^+).

VI-98: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,20 - 8,19 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,08 (br s, 2H), 7,93 - 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 403,18 (M^+).

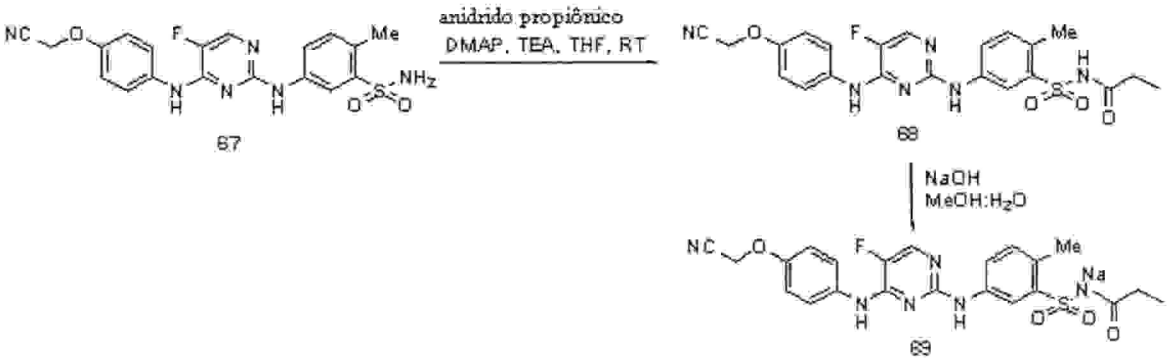
VI-99: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,63 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,21 - 8,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,17 - 8,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS (m/z): 399,32 (M^+).

X-3: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilindol-5-ilmetileno)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,77 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,88 - 7,87 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,83 - 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 - 6,88 (m, 4H), 6,70 - 6,66 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,66 - 4,64 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); LCMS (m/z): 427,20 (M^+).

Exemplo 29



67 68 69

I-30: N4-(4-Cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (68)

N2-(3-Aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciano-metilenoóxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (67) (400 mg), anidrido propiônico (0,24 mL), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (60 mg) e

trietilamina (0,16 mL) foram agitados em THF (15 mL) na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (100 mL), e salmoura (100 mL). A camada orgânica depois foi evaporada. O resíduo foi recristalizado a partir de EtOAc e hexanos para fornecer N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (68). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,24 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,35 (br, 1H), 9,48 (br, 1H), 12,02 (br, 1H); ^{19}F RMN (DMSO-d_6): δ - 202,71; LCMS: pureza: 95,67 %; MS (m/z): 485,09 (MH^+).

I-31: Sal de sódio de N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (69)

N4-(4-Cianometóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (68) (583,5 mg) foi dissolvido em metanol (5 mL) e água (1 mL). à solução foi adicionado 1 N NaOH aquoso (1,2 mL). A solução depois foi evaporada e liofilizada para fornecer Sal de sódio de N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina (69). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,17 (br, 1H), 9,22 (br, 1H); ^{19}F RMN (DMSO-d_6): δ - 203,90; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/z): 485,39 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 29.

I-36: N2-(3-Acetilaminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenoóxi)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,48 (br, 1H), 12,06 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,71; LCMS: pureza: 99,34 %; MS ((m/z): 471,71 (MH^+).

I-37: N4-(4-Cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminossulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,47 (br, 1H), 12,02 (br, 1H); ^{19}F RMN (DMSO-d_6): δ - 202,77; LCMS: pureza: 94,84 %; MS (m/z): 499,74 (MH^+).

I-38: N2-(3-Acetilaminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenoóxi)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina sal de sódio

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,18 (br, 1H), 9,22 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 203,87; LCMS: pureza: 91,01 %; MS (m/z): 471,18 (MH^+).

I-39: Sal de sódio de N4-(4-cianometilenoóxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilamino-sulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,88 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,09 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,17 (br, 1H), 9,22 (br, 1H); ^{19}F RMN (DMSO-d_6): δ - 203,93; LCMS: pureza: 91,73 %; MS (m/z): 499,38 (MH^+).

I-48: N4-(4-Cianometóxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,24 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,7, 13,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,50 (br, 1H), 9,58 (br, 1H), 12,03 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,26, - 202,29; LCMS: pureza: 95,69 %; MS (m/e): 503,74 (MH^+).

I-49: Sal de sódio de N4-(4-cianometóxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,93 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,32 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); LCMS: pureza: 84,54 %; MS (m/e): 503,45 (MH^+).

VI-12: N2-[3-(N-Acetil)aminossulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 89 %, MS (m/e): 501 (MH^+).

I-264: 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,96 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz); LCMS (m/z): 528 (MH^+).

I-273: Sal de sódio de 5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (D_2O, 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 6,9

315

Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 5,16 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,8 Hz); LCMS (m/z): 528 (MH^+).

III-68: 5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)-sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 2,21 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS (m/z): 507 (MH^+).

III-69: Sal de sódio de 5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)-sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (D_2O, 300 MHz): δ 8,06 (s, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,79 (br s, 3H), 6,50 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,01 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS (m/z): 507 (MH^+). =

I-232: N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 12,05 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,38 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH^+).

I-236: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,96 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 0,88 (t, 3H), 2,46 (s, 3H J =

7,5 Hz); LCMS (m/z): 527 (MH^+).

I-242: Sal de sódio de 5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metileno-oxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (D_2O): δ 7,54 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,42 (br s, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 6,55 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 5,99 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 0,83 (t, 3H,), 2,46 (s, 3H J = 7,5 Hz); LCMS (m/z): 527 (MH^+).

I-243: Sal de sódio de N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (D_2O): δ 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,05 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH^+).

I-228: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

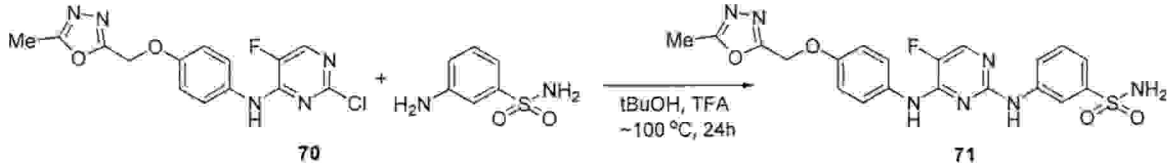
^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,16 - 8,13 (m,1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m,1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, JH = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 542 (MH^+).

I-229: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,18 - 7,15 (m, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,09 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 H, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,48 - 2,46 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 6H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 556 (MH^+).

317

Exemplo 30



I-277: N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (71)

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (70) (100 mg, 0,3 mmol) foi adicionado a t-butanol (1 mL), seguido por 3-aminobenzenossulfonamida (61,5 mg, 0,35 mmol) e uma quantidade catalítica de ácido acético (10 % em mol). A mistura foi aquecida a 100° C durante a noite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio, e depois concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etila: hexanos 3:1) para fornecer 20 mg de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (71) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,08 (br s, 2H), 7,94 (br s, 1H), 7,73 - 7,70 (bd, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (br s, 2H), 7,04 - 7,01 (br s, J = 9,0 Hz, 2H), 5,33 (br s, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 472,13 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 30.

I-278: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-

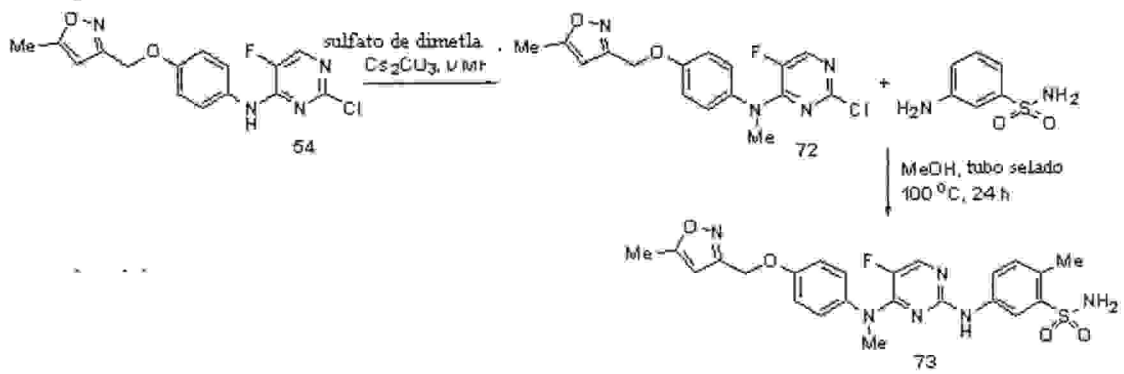
pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,431 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,05 (br s, 2H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 489,91 (MH^+).

I-279: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,36 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 - 8,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,18 - 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 - 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 486,16 (MH^+).

Exemplo 31



I-225: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina:

A uma solução de N2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (54, 0,33 g, 1 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (1 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 e sulfato de dimetila (DMS) (1,5 equivalentes, cada) e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 24 h. A reação foi extinta com água e o

sólido obtido foi coletado por filtração para fornecer N2-cloro-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (72), que ainda foi reagida com 3-aminossulfonil-4-metilanilina de acordo com o procedimento dado no Exemplo 18 para fornecer N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (73). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,46 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/z): 499 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 31.

I-227: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonil-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina:

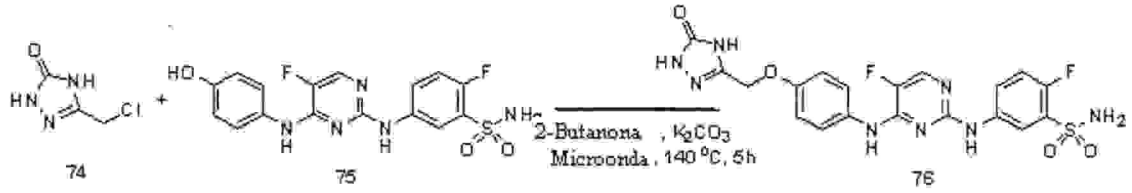
^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,52 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,46 (bs, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/z): 557 (MH^+).

I-226: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N4-metil-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,7 e 12,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 4H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,23 (s, 2H),

3,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/z): 517 (MH^+).

Exemplo 32



74 75 76

5-clorometil-2,4-diidro-1,2,4-triazol-3-ona (74)

Semicarbazida.HCl (5 g, 89 mmol), 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (12,07 mL, 179 mmol) e metanol (50 mL) foram combinados e agitados na temperatura ambiente durante 3 dias, com a reação monitorada por ^1H RMN. 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano adicional (8,77 mL) foi adicionado para completar a reação. O metanol depois foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi extraído com acetato de etila (500 mL) e lavado com HCl 1N (2 x 100 mL). A fase aquosa foi retro-extraída com acetato de etila (5 X 100 mL). As camadas orgânicas foram depois combinadas, secas em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 3,1 g de 5-clorometil-2,4-diidro-1,2,4-triazol-3-ona (74) como um pó branco. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 11,65 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 4,48 (s, 2H); LCMS (m/z): 133,90 (M^+).

I-200: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (76)

A uma solução de 5-clorometil-2,4-diidro-1,2,4-triazol-3-ona (35 mg, 0,26 mmol) em 2-butanona, foram adicionados N2-(3-aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (100 mg, 0,25

mmol) e carbonato de potássio (35 mg, 0,25 mmol). A mistura resultante foi aquecida em microondas a 140° C durante 5 horas, e depois adicional de 5-clorometil-2,4-diidro-1,2,4-triazol-3-ona foi adicionado conforme necessário. O solvente da reação foi removido sob uma pressão reduzida, e o restante foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, diclorometano: metanol 8:2 v/v) para fornecer 25 mg de N2-(3-aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (76) como um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN (D_2O): δ 7,90 - 7,89 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,34 (bs, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,65 - 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,11 (br s, 2H); LCMS (m/z): 491,05 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar aos métodos descritos no Exemplo 32, ou por métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

VI-100: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,99 - 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (t, 2H), 6,81 - 6,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), LCMS: 394,34 (MH^+).

VI-101: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,99 - 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (t, 2H), 6,81 - 6,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), LCMS: 376,38 (MH^+).

VI-102: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-

322

pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,96 - 7,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 6,80 - 6,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), LCMS: 390,39 (MH^+).

I-201: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,91 - 7,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,63 - 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H); LCMS: 473,58 (M^+).

I-202: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-diidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,95 - 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32 - 7,2 (m, 4H), 6,65 - 6,0 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); LCMS (m/z): 487,53 (M^+).

IX-44: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il]fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 94,62 %; MS (m/e): 486,14 (MH^+).

I-40: N4-(4-Cianometóxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-sulfonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina:

LCMS: pureza: 92,80 %; MS (m/e): 526,65 (MH^+).

I-41: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,25 (s, 2H), 7,12 (br, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,52 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ -201,71; LCMS: pureza: 75,54 %; MS (m/e): 449,36 (MH^+).

I-42: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-

2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,25 (s, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,66 (br, 1H), 9,74 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,64; LCMS: pureza: 88,17 %; MS (m/e): 449,39 (MH^+).

I-43: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,79 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,54 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,43; LCMS: pureza: 91,27 %; MS (m/e): 463,40 (MH^+).

I-97: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminosulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,56 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,39 (br, 1H), 7,41 (br, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,76 (br, 1H), 9,92 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,07; LCMS: pureza: 82,15 %; MS (m/e): 467,36 (MH^+).

I-98: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,54 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,64 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,59; LCMS: pureza: 82,05 %; MS (m/e): 467,37 (MH^+).

I-99: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-

metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,51 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 3,3, 8,7 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,36 (br, 1H), 7,45 (br, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,76 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,70; LCMS: pureza: 80,53 %; MS (m/e): 481,38 (MH^+).

I-100: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-N2-(4-amino-sulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,52 (s, 2H), 7,04 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,49 (br, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,85 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,66, - 201,16; LCMS: pureza: 94,57 %; MS (m/e): 451,63 (MH^+).

I-101: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-N2-(3-amino-sulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,50 (s, 2H), 7,02 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,4, 13,5 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,79 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,60, - 201,45; LCMS: pureza: 91,91 %; MS (m/e): 451,59 (MH^+).

I-102: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,51 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,01 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 14,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,68 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,61, - 201,86; LCMS: pureza: 83,32 %; MS (m/e): 465,67 (MH^+).

I-44: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-

2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,22 (s, 2H), 7,15 (br, 2H), 7,28 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 2,4, 13,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,74 (br, 1H), 9,84 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,30, - 201,07; LCMS: pureza: 96,50 %; MS (m/e): 433,69 (MH^+).

I-103: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminossulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,73 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (br, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,16 (d, 1H), 9,59 (br, 1H), 9,79 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,39; LCMS: pureza: 86,59 %; MS (m/e): 463,57 (MH^+).

I-104: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,72 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 8 h), 7,93 (dd, J = 2,4, 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,60; LCMS: pureza: 83,79 %; MS (m/e): 463,01 (MH^+).

I-105: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,59 (br, 2H); LCMS: pureza: 88,10 %; MS (m/e): 477,53 (MH^+).

I-45: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,72 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (br, 2H), 7,32 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,80 (br, 1H), 9,96 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,85; LCMS: pureza: 98,23 %; MS (m/e): 445,64 (MH^+).

I-46: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,93 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,62 (br, 1H), 9,72 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,58; LCMS: pureza: 97,98 %; MS (m/e): 445,10 (MH^+).

I-47: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-metóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,09 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,51 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,45; LCMS: pureza: 92,72 %; MS (m/e): 459,50 (MH^+).

I-106: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-amino-sulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,11 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (br, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,23 (br, 1H), 9,29 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,97; LCMS: pureza: 82,44 %; MS (m/e): 477,03 (MH^+).

I-50: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,37 (br, 1H), 9,45 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,27; LCMS: pureza: 82,62 %; MS (m/e): 445,10 (MH^+).

I-51: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometóxi-3-hidróxi-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,48 (s, 3H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (br, 2H), 7,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 9,32 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,87; LCMS: pureza: 87,82 %, MS (m/e): 459,12 (MH^+).

I-52: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-cianometóxi-3-(1-cianometil-pirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,25 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (br, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,76; LCMS: pureza: 92,05 %; MS (m/e): 520,46 (MH^+).

I-53: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-cianometóxi-3-(1-cianometil-pirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,26 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,35 (m, 5H), 7,92 (m, 4H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F RMN (282

MHz, DMSO-d_6): δ - 201,13; LCMS: pureza: 94,31 %; MS (m/e): 520,16 (MH^+).

I-54: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-cianometóxi-3-(1-ciano-metilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,45 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,86 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,66 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,24; LCMS: pureza: 95,42 %; MS (m/e): 534,28 (MH^+).

I-107: N4-(4-Aminocarbonilmetóxi-3-hidroximetilfenil]-N2-(3-amino-sulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,47 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 3,0, 9,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 9,28 (br, 1H), 9,42 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,45; LCMS: pureza: 99,96 %; MS (m/e): 463,68 (MH^+).

I-55: N2-(3-Aminossulfonilpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 5,17 (s, 2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,96 (br, 1H), 10,33 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 191,46; LCMS: pureza: 90,38 %; MS (m/e): 416,91 (MH^+).

I-143: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,66 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63

(d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,05 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,87 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,19; LCMS: pureza: 97,92 %; MS (m/e): 447,73 (MH^+).

I-144: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,66 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (br, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (q, J = 3,6 Hz, 1H), 8,00 (br, 2H), 8,11 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,58 (br, 1H), 9,68 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,64; LCMS: pureza: 98,07 %; MS (m/e): 447,62 (MH^+).

I-145: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilamino-carbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,52 (s, 3H), 2,65 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,80 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,31; LCMS: pureza: 94,30 %; MS (m/e): 461,73 (MH^+).

I-128: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,76 (br, 1H), 9,93 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,18; LCMS: pureza: 95,72 %; MS (m/e): 461,70 (MH^+).

I-129: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,78 (s,

2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,26 (br, 1H), 9,45 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,67; LCMS: pureza: 89,45 %; MS (m/e): 461,77 (MH^+).

I-130: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonil-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,51 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,74 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,85; LCMS: pureza: 97,67 %; MS (m/e): 475,80 (MH^+).

I-56: N2-(3-Aminossulfonil-4-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,87 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,03 (br, 2H), 7,06 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,85; LCMS: pureza: 90,15 %; MS (m/e): 445,73 (MH^+).

I-57: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,16 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,64 (br, 1H), 10,38 (br, 1H); LCMS: pureza: 96,78 %; MS (m/e): 411,70 (MH^+).

I-58: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,10 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (br, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,87

(s, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,28 (br, 1H), 9,27 (br, 1H); LCMS: pureza: 95,23 %; MS (m/e): 411,18 (MH^+).

I-59: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (br, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 2,7, 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (br, 1H), 9,17 (br, 1H); LCMS: pureza: 92,97 %; MS (m/e): 425,72 (MH^+).

I-108: N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,16 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,34 (br, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (br, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,73 (br, 1H), 10,56 (br, 1H); LCMS: pureza: 96,73 %; MS (m/e): 429,17 (MH^+).

I-109: N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,16 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,70 (br, 1H), 10,49 (br, 1H); LCMS: pureza: 93,75 %; MS (m/e): 429,22 (MH^+).

I-110: N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (br, 2H), 7,39 (br, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (br, 1H), 7,64 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,65 (br, 1H), 10,35 (br, 1H); LCMS: pureza: 94,04 %; MS (m/e): 443,12 (MH^+).

I-157: N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,96 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,11 (br, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,14; LCMS: pureza: 92,65 %; MS (m/e): 473,14 (MH^+).

I-158: N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,27 (br, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 2,1, 6,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 9,52 (br, 1H), 9,64 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,86; LCMS: pureza: 98,60 %; MS (m/e): 473,22 (MH^+).

I-159: N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,51 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,00 - 5,12 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,72 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,73; LCMS: pureza: 92,70 %; MS (m/e): 487,80 (MH^+).

I-131: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonil-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,54 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,12

(d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,40 (br, 1H), 9,62 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,11; LCMS: pureza: 92,42 %; MS (m/e): 495,42 (MH^+).

I-132: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonil-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,56 (br, 1H), 9,69 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,89; LCMS: pureza: 96,46 %; MS (m/e): 495,04 (MH^+).

I-133: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilamino-carbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,62 (dd, J = 3,0, 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,47 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,56; LCMS: pureza: 93,71 %; MS (m/e): 509,06 (MH^+).

I-210: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,47 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,90 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,25; LCMS: pureza: 95,60 %; MS (m/e): 503,81 (MH^+).

I-211: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,46 (m, 4H), 3,56 - 3,60 (m, 4H),

4,82 (s, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (br, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,87 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,26; LCMS: pureza: 94,18 %; MS (m/e): 503,75 (MH^+).

I-212: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,46 (m, 4H), 3,56 - 3,61 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,86 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,34; LCMS: pureza: 91,60 %; MS (m/e): 517,75 (MH^+).

III-119: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometil-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,63 (br, 1H), 9,76 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,17; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 460,54 (MH^+).

III-120: N2-(3-Aminossulfonilfenil]-N4-(4-etilaminocarbonilaminometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,66 (br, 1H), 9,74 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,25; LCMS: pureza: 97,96 %; MS (m/e): 460,17 (MH^+).

III-121: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonil-aminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,03 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,24 (t, J

= 6,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (br, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,37 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,63; LCMS: pureza: 88,98 %; MS (m/e): 474,75 (MH^+).

I-146: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (br, 2H), 7,60 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,58 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,52; LCMS: pureza: 97,14 %; MS (m/e): 481,41 (MH^+).

I-147: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1, 7,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,62 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,68; LCMS: pureza: 97,93 %; MS (m/e): 481,40 (MH^+).

I-148: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-metilamino-carbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,51 (s, 3H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,65 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,79 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,59; LCMS: pureza: 93,21 %; MS (m/e): 495,44 (MH^+).

I-213: 5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 94,24 %; MS (m/e): 518,82 (MH^+).

I-134: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonil-metoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,37 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,66 (br, 1H), 10,53 (br, 1H); LCMS: pureza: 93,31 %; MS (m/e): 491,44 (MH^+).

I-135: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonil-metoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (br, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,44 (br, 1H), 10,24 (br, 1H); LCMS: pureza: 96,97 %; MS (m/e): 491,47 (MH^+).

I-136: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilamino-carbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,13 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (br, 2H), 7,42 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,40 (br, 1H), 10,13 (br, 1H); LCMS: pureza: 93,42 %; MS (m/e): 505,10 (MH^+).

I-137: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,50 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J =

8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,66 (br, 1H), 10,51 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172,68; LCMS: pureza: 98,26 %; MS (m/e): 475,63 (MH^+).

I-138: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,04 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,57 (br, 1H), 10,36 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172,80; LCMS: pureza: 98,80 %; MS (m/e): 475,57 (MH^+).

I-139: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonil-metóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 7,02 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (br, 2H), 7,48 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,44 (br, 1H), 10,17 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172,82; LCMS: pureza: 96,33 %; MS (m/e): 489,12 (MH^+).

I-149: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,42 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 9,60 (br, 1H), 10,45 (br, 1H); LCMS: pureza: 90,13 %; MS (m/e): 476,99 (MH^+).

I-150: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

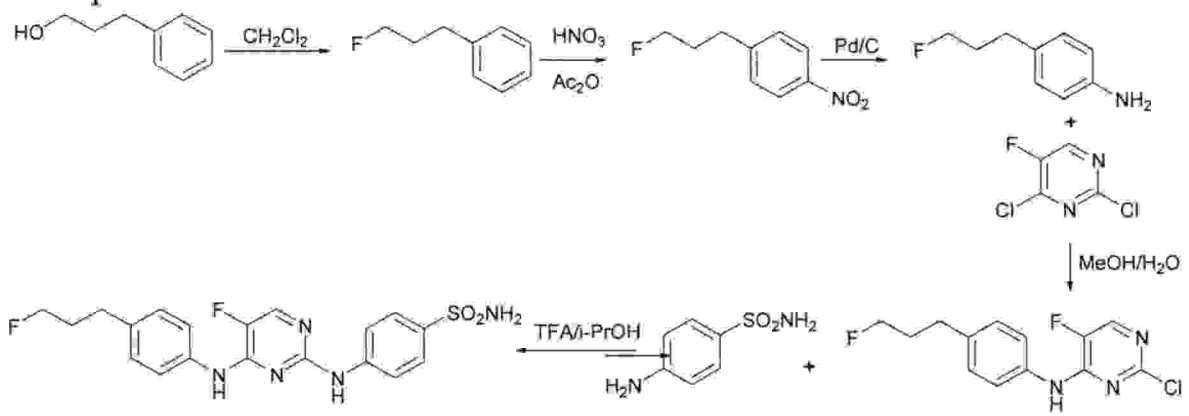
^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,46 (m, 4H),

7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 9,66 (br, 1H), 10,50 (br, 1H); LCMS: pureza: 85,98 %; MS (m/e): 476,96 (MH^+).

I-151: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilamino-carbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69(d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,60 (br, 1H), 10,32 (br, 1H); LCMS: pureza: 98,01 %; MS (m/e): 491,00 (MH^+).

Exemplo 33



VI-82: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

3-Fenil-1-propanol (1 mL) e trifluoreto de (dietilamino)enxofre (1,2 mL) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi passada através de um coluna de gel de sílica curta e lavada com diclorometano. A solução coletada foi evaporada para fornecer 1-fluoro-3-fenilpropano como óleo amarelo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,84 - 2,02 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 5H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 79,22.

1-Fluoro-3-fenilpropano foi dissolvido em anidrido acético (10 mL) e à solução foi adicionado ácido acético (1 mL) e ácido nítrico

fumegante (1 mL) a 0° C. A mistura de reação foi reagida na temperatura ambiente e a 60° C durante 1 h, depois diluída com acetato de etila (100 mL). A solução orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL) e salmoura (100 mL), e evaporada para fornecer 1-fluoro-3-(4-nitrofenil)-propano.

1-Fluoro-3-(4-nitrofenil)propano foi dissolvido em metanol (50 mL) e à solução foi adicionado 10 % de Pd-C. A mistura de reação foi reagida sob atmosfera de hidrogênio (~ 40 psi) durante 1 h. O catalisador foi separado por filtração em Celite. O filtrado foi evaporado para fornecer 4-(3-fluoropropil)anilina.

4-(3-Fluoropropil)anilina e 2,6-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,5 g) foram dissolvidos em metanol (5 mL) e água (1 mL). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. A solução de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram evaporadas e purificadas por cromatografia em coluna cintilante (EtOAc/hexanos = 1/4, 1/2) para fornecer 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-4-pirimidinoamina.

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-4-pirimidinoamina (100 mg) e sulfanilamida (100 mg) foram colocados em suspensão em isopropanol (1 mL) e TFA (5 gotas). A solução foi aquecida a 100° C durante a noite. A solução foi evaporada e purificada por cromatografia em coluna cintilante (2,0 M NH_3/MeOH em diclorometano = 1 a 3 %) e recristalizada a partir de acetato de etila para fornecer N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,89 - 2,02 (m, 2H), 2,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,38 (br, 1H), 9,57 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,79; LCMS: pureza: 91,96 %; MS (m/e): 420,74 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo acima ou por métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

VI-83: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,88 - 2,01 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,48 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,10; LCMS: pureza: 93,78 %; MS (m/e): 420,78 (MH^+).

VI-84: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoro-propil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,88 - 1,98 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,27 (br, 1H), 9,37 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,68; LCMS: pureza: 97,85 %; MS (m/e): 434,92 (MH^+).

VI-85: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,72 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (br, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,36 (br, 1H), 9,57 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,84; LCMS: pureza: 97,76 %; MS (m/e): 418,20 (MH^+).

VI-86: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,71 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,41 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 9,29 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,16; LCMS: pureza: 89,77 %; MS (m/e): 418,18 (MH^+).

VI-87: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidróxi-propil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 94,51 %; MS (m/e): 432,66 (MH^+).

I-152: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilamino-carbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (br, 2H), 7,69 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (br, 1H), 8,02 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,51 (br, 1H), 9,72 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,67; LCMS: pureza: 91,37 %; MS (m/e): 515,31 (MH^+).

I-140: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilamino-carbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (br, 2H), 7,61 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,43 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,04; LCMS: pureza: 91,74 %; MS (m/e): 529,35 (MH^+).

I-141: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilamino-carbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,13 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54

(br, 2H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,26 (br, 1H), 10,12 (br, 1H); LCMS: pureza: 97,43 %; MS (m/e): 525,37 (MH^+).

I-142: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonil-metóxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,04 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,55 (br, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,39 (br, 1H), 10,26 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ -172,86; LCMS: pureza: 99,33 %; MS (m/e): 509,19 (MH^+).

I-153: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilamino-carbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (br, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,44 (br, 1H); LCMS: pureza: 98,98 %; MS (m/e): 511,34 (MH^+).

VI-88: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,44 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,41 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,36 (br, 1H), 9,57 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,84; LCMS: pureza: 90,99 %; MS (m/e): 432,24 (MH^+).

VI-89: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,43 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (br, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H),

7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 9,29 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,14; LCMS: pureza: 92,80 %; MS (m/e): 432,24 (MH^+).

VI-90: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidróxi-butil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 91,08 %; MS (m/e): 446,51 (MH^+).

VI-91: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,64 - 1,69 (m, 4H), 2,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,37 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,85; LCMS: pureza: 89,65 %; MS (m/e): 434,59 (MH^+).

VI-92: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,64 - 1,68 (m, 4H), 2,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 9,30 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,13; LCMS: pureza: 91,90 %; MS (m/e): 434,60 (MH^+).

VI-93: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,63 - 1,68 (m, 4H), 2,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,75 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,39; LCMS: pureza: 84,96

%; MS (m/e): 448,68 (MH^+).

I-154: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,66 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (br, 3H), 7,57 (dd, J = 2,4, 12,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,59 (br, 1H), 10,44 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,80; LCMS: pureza: 99,32 %; MS (m/e): 461,58 (MH^+).

I-155: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonil-metoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,66 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (br, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,50 (br, 1H), 10,26 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,83; LCMS: pureza: 99,44 %; MS (m/e): 461,52 (MH^+).

I-156: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilamino-carbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,65 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,51 (dd, J = 10,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,58 (br, 1H), 10,35 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171,83; LCMS: pureza: 98,38 %; MS (m/e): 475,67 (MH^+).

III-32: N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 4,17 (s, 2H), 6,47 (br, 1H), 7,17 (br, 2H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J =

8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,32; LCMS: pureza: 96,25 %; MS (m/e): 432,11 (MH^+).

III-33: N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,15 (s, 2H), 6,46 (br, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,68 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,24; LCMS: pureza: 95,09 %; MS (m/e): 432,51 (MH^+).

III-34: N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,52 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,42 (br, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,70 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,66; LCMS: pureza: 85,70 %; MS (m/e): 446,65 (MH^+).

IX-41: N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,36 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (br, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,81 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,96; LCMS: pureza: 78,34 %; MS (m/e): 448,42 (M-28).

IX-42: N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,35 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,60 (br,

1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,56; LCMS: pureza: 84,49 %; MS (m/e): 448,41 (M-28).

IX-43: N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,36 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,86 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,03; LCMS: pureza: 85,44 %; MS (m/e): 462,21 (M-28).

III-44: N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,61 (dd, J = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 2,4, 17,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 9,6, 17,1 Hz, 1H), 7,12 (br, 2H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,43 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,60; LCMS: pureza: 93,70 %; MS (m/e): 443,22 (MH^+).

III-45: N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,61 (dd, J = 2,1, 9,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 2,4, 17,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 10,2, 17,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,57 (t, 1H), 9,38 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,04; LCMS: pureza: 91,76 %; MS (m/e): 443,57 (MH^+).

III-46: N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,32 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,61 (dd, J = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,4, 17,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (br, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,59; LCMS: pureza: 88,19 %; MS (m/e): 457,48 (MH^+).

IX-15: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,16 (m, 6H), 4,08 (s, 2H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 438 (MH^+).

IX-16: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,3Hz),7,88 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,8 hz), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,08 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 452 (MH^+).

I-9: N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (d, 1H, J = 4,62 Hz), 7,95 (bs, 1H), 7,70 (bs, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 9 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (bs, 4H), 2,27 (s, 3H); LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 514 (MH^+).

I-251: N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 13,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,3 Hz),7,42 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 9 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,15 (s, 4H),

2,90 (s, 4H), 2,41(s, 3H), 2,28 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 588 (MH^+).

I-10: N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoóxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (t, 2H,J = 3,6 Hz), 7,92 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 5,19 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,22 (s, 3H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 531 (MH^+).

I-11: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometileno-óxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (t, 2H, J = 3,6 Hz), 7,92 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,24 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 447 (MH^+).

I-12: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoóxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,13 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,36 (m, 3H), 5,20 (s, 2H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 433 (MH^+).

IX-20: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1-metil-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 467 (MH^+).

III-103: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometileno-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), J = 5,7 Hz), 3,57 (bs, 4H), 3,43 (bs, 2H), 2,28 (bs, 4H);LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 459

(MH^+).

III-104: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolino-metilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,08 (t,1H, J = 3,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,57 (bs, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (s,4H),2,07 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 473 (MH^+).

III-105: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilenooxifenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,98(m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (bs, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,34 (bs, 4H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 489 (MH^+).

III-110: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,12 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,10 ((bs, 4H), 2,87 (bs, 4H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 507 (MH^+).

III-111: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,1 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,22 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,10 (bs, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,88 (bm, 4H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 521 (MH^+).

III-112: N2-(3-Aminossulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,99 (bs, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,96

(s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,90 (s, 4H); LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 537 (MH^+).

III-107: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometileno-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,36 (d,2 H, J = 7,2 Hz), 7,24 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,46 (s, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,48 (s, 4H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 475 (MH^+).

III-108: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolino-metilenofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSOd-6): δ 8,07 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,46 (s, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (s, 4H); LCMS: pureza: 88 %; MS (m/e): 489 (MH^+).

III-109: N2-(3-Aminossulfonil-4-metioxifenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2, 4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,08 (d, 1H, J = 8,06 Hz), 7,87 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,01 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,21 (s, 4H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 505 (MH^+).

II-9: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-ilóxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (t., 2H, J = 4,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,83 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/e): 446 (MH^+)

II-10: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSOd-6): δ 8,06 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 6,9

Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,33 (m, 2H), 6,85 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,83 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/e): 473 (MH^+).

IX-27: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,89 (t, 3H, J = 9,0 Hz), 7,25 (m, 3H), 3,49 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 500 (MH^+).

IX-28: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): d 95,3 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,26 (s, 3Hz), 3,49 (s, 4H), 2,2 (s, 3H); LCMS: pureza: 86 %; MS (m/e): 486 (MH^+)

II-5: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-metil-4-[(1-metil-piperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 2,7 e 8,4 Hz, 1H), 6,23 - 6,20 (m, 1H), 6,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), 0,81 - 0,70 (m, 2H); LCMS: pureza: 92 %, MS (m/e): 501 (MH^+).

II-6: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metil-piperidin-4-il)óxi]-3-trifluorometilfenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 5H), 2,28 - 2,00 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H); LCMS: pureza: 97 %(m/e): 555 (MH^+).

II-7: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metil-piperidin-

4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,7 e 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H); LCMS: pureza: 95 MS (m/e): 487 (MH^+).

II-3: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)óxi]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,72 - 1,48 (m, 2H); LCMS: pureza: 90 %(m/e): 522 (MH^+).

II-4: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metil-piperidin-3-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35 - 2,18 (m, 5H), 2,00 - 1,80 (m, 3H), 1,68 - 1,46 (m, 2H); LCMS: pureza: 96 %(m/e): 487 (MH^+).

II-8: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-cloro-4-[(1-metil-piperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,41 (s, 1H), 9,31 (bs, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 7,23 (bs, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,50 (s,

3H), 2,24 - 2,14 (m, 5H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 522 (MH^+).

II-1: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metil-piperidin-3-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,40 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 2H), 6,63 (dd, J = 1,8 e 7,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (S, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,19 (m, 2H); LCMS: pureza: 90 %; (m/e): 487 (MH^+).

II-2: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metil-piperidin-4-il)óxi]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,28 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 4H), 6,63 (dd, J = 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 2H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 487 (MH^+).

VII-16: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetraidro-isoquin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,3, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8 e 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,22 (bs, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 429 (MH^+).

VII-17: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilamino-carbonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,81 - 9,69 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,5

Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 487 (MH^+).

VII-18: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilamino-carbonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,72 -9,63 (m, 2H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,46 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 501 (MH^+).

VII-3: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-benzil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,81 - 5,70 (m), 5,35 - 5,22 (m), 4,46 - 4,37 (m), 3,47 (d, J = 13,2 Hz), 3,35 (d, J = 13,2 Hz), 2,79 - 2,68 (m), 2,67 - 2,56 (m), 2,51 (s), 2,27 (d, J = 11,1 Hz), 2,14 - 2,00 (m), 1,85 - 1,69 (m), 1,49 - 1,38 (m), 1,24 - 1,15 (m), 0,89 - 0,86 (m); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 485 (MH^+).

VII-4: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,57 (m), 3,06 - 2,95 (m), 2,94 - 2,88 (m), 2,74 - 2,63 (m), 2,49 (s), 2,14 - 2,00 (m), 1,66 - 1,55 (m), 1,52 - 1,40 (m), 1,32 - 1,26 (m), 0,99 - 0,88 (m); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 395 (MH^+).

VII-5: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina racêmico

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 8,53 - 8,48 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 4,51 - 4,42 (m), 4,21 - 4,14 (m), 4,10-4,02 (m), 3,99 - 3,90 (m), 3,66 - 3,52 (m), 3,35 - 3,28 (m), 3,15 - 3,00 (m), 2,96 - 2,84 (m), 2,49 (s), 2,14 - 1,99 (m), 1,86 - 1,62 (m), 1,53 - 1,40 (m), 0,87 (d, J = 6,6 Hz); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-49: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilamino-carboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,8 e 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,57 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 461 (MH^+).

VII-19: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilamino-carbonil)-1,2,3,4-tetraidroquin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,98 - 9,84 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,31 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,812 (t, J = 6,0 Hz, 2H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 487 (MH^+).

VI-50: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 442 (MH^+).

VI-51: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,74 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,21 (d, J

= 3,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 2H),; LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 428 (MH^+).

VI-52: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroximetil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,177 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H)2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 404 (MH^+).

VI-53: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinoamina (0,514 g, 1,85 mmol), 3-(aminossulfonil)-4-metilanilina (0,689 g, 3,70 mmol), e ácido trifluoroacético (0,186 mL, 2,41 mmol) foram combinados com iPrOH (6,0 mL) em um frasco selado e aquecidos a 100°C durante 3h. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e diluída com HCl 1N (80 mL). N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina VI-53) foi isolado como um sólido branco por filtração por sucção (0,703 g). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,08 (bs, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (bs, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 428 (MH^+).

VI-54: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-vinilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H),

7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 10,8 e 17,4 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 400 (MH^+).

VI-55: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,58 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H),; LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 449 (MH^+).

VII-20: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetraidroquin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (CD_3OD): δ 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,2, 2,4, e 8,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 6,3 Hz, 2H),; LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 472 (MH^+).

III-59: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metil-aminocarbonilóxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 476 (MH^+).

III-60: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilamino-carbonilóxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,85 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 3,6 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 461 (MH^+).

III-61: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metil-aminocarbonilóxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 4,5 Hz, 3H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 496 (MH^+).

III-56: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilamino-carbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,71 (bs, 2H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,8 e 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,51 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 490 (MH^+).

III-57: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilóxi)-etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 475 (MH^+).

III-58: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-{4-[2-(dimetilamino-carbonilóxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,7 e 8,7 Hz, 1H),

7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 510 (MH^+).

III-53: N4-{4-[2-(Aminocarbonilóxi)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,00 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,44 (bs, 2H), 4,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 461 (MH^+).

III-54: N4-{4-[2-(Aminocarbonilóxi)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 447 (MH^+).

III-55: N4-{4-[2-(Aminocarbonilóxi)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,76 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 482 (MH^+).

III-56: 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 0,3 e 3,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1 e 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 484 (MH^+).

VI-57: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 2,7 e 8,7 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 428 (MH^+).

VI-58: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,09 - 9,90 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 442 (MH^+).

VI-59: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(prop-2-inilóxi)-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,06 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-60: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,94 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,6

Hz, 1H), 4,88 - 4,86 (m, 2H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 446 (MH^+).

VI-61: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(but-2-inilóxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,10 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8 e 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,74 - 4,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,83 (t, J = 2,1 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 442 (MH^+).

VIII-2: N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,50 (bs, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 1,2 e 9,0 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,20 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 472 (MH^+).

VI-26: N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,4 e 6,3 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,86 (s, 3H); LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 484 (M^+), 486 (M+2).

VI-27: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,4 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 2,1 e 9,0 Hz), 7,29 (bs, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %, MS (m/e): 498 (M^+), 500 (M+2).

VI-28: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-trimetil-sililacetileno-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 98 %, MS (m/e): 502 (M^+).

VII-82: (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,88 (m, 2H), 7,68 (bs, 1H), 7,46 (bd, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19 (m, 4H), 6,30 (bs, 2H), 4,13 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,85 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz); LCMS: pureza: 97 %, MS (m/e): 433 (MH^+).

I-13: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,91 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, 2H, 8,1 Hz), 7,34 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 475 (M^+), 477 (M+2).

I-14: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,05 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,29 (bs, 2H), 7,11 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %, MS (m/e): 491 (M+2).

VI-29: N2-(3-Aminossulfonil-4-metoxifenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,03 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,01 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J = 1,2 e 9,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,22 (s, 3H), 4,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %, MS (m/e): 453 (M+).

I-15: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-trimetil-sililacetileno-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s,

1H), 7,67 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 0,00 (s, 9H); LCMS: pureza: 89 %, MS (m/e): 494 (MH^+).

VII-38: N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-em-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,10 (bd, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,57 (bd, 1H, J = 8,1 Hz), 7,42 (bs, 2H), 7,25 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 7,02 (bs, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 88 %, MS (m/e): 511 (MH^+).

VI-30: N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,31 (bs, 2H), 8,06 (bd, 1H, J = 3,6 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,02 (bs, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 468 (M^+).

VII-83: (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)- N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,20 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, = 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,65 (bs, 1H), 7,40 (bdd, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (bs, 1H), 6,98 (bs, 2H), 6,28 (bs, 2H), 4,16 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz); LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-31: N2-(3-Aminossulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 425 (MH^+).

II-19: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-3-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,67 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,97 (m, 4H), 7,90 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,24 (m,

1H), 6,58 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 91 %, MS (m/e): 497 (MH^+).

II-20: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-etilpirazol-5-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97 %, MS (m/e): 511 (M+).

II-21: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-5-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,21 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 6H), 7,38 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,27 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %, MS (m/e): 497 (M^+).

II-22: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1H-pirazol-5-il)amidofenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 91 %, MS (m/e): 483 (MH^+).

VI-24: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-carboetóxi-N4-(N-carboetóxi-metileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 564 (M^+).

VI-25: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-carboetóxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97 %, MS (m/e): 579 (MH^+).

VIII-3: N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96 %, MS (m/e): 463 (M^+).

VI-33: N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,12 (bs, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,36 (m, 6H); LCMS: pureza: 98 %, MS (m/e): 444 (MH^+).

VII-53: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-

fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,10 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,23 (bs, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,10 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %, MS (m/e): 439 (MH^+).

VI-32: N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometóxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 458 (MH^+).

I-263: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (br s, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,36 (m, 9H), 0,85 (t, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH^+).

I-280: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 501 (MH^+).

I-281: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH^+).

I-282: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-

metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,31 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 515 (MH^+).

I-283: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltizol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,37 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 586 (MH^+).

I-284: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltizol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,58 (m, 5H), 7,15 (br s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,09 (s, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 586 (MH^+).

I-265: N2-(3-Aminossulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,44 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 520 (MH^+).

I-285: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,63 (d, 2H, J =

6,3 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,09 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH^+).

III-70: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (m, 8 h), 3,94 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

III-74: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil-metil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,20 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 465 (MH^+).

III-75: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,37 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,1), 7,93 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,4 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,32 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,94 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (d, 3H, J = 5,1 Hz); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

III-71: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,45 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,24 (m, 4H), 7,14 (br s, 2H), 3,96 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

I-188: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenoóxi-

fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 4,8 e 7,6 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-189: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,30 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 5,1 e 7,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

I-190: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 4,5 e 7,6 Hz), 7,26 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

III-1: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,41(s, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,29 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,99 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 2,4 Hz); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

I-182: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenoóxi-

fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,53 (dd, 1H, J = 1,5 e 4,6 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 5,13 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-183: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 1,5 e 4,7 Hz), 8,09 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H, J = 2,7 e 8,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 4,8 e 7,6 Hz), 7,21 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,73 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

I-184: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,10 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz),; LCMS (m/z): 495 (MH^+).

III-2: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,67 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,16 (br s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,36 (q, 6H, J = 7,2 Hz), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 498 (MH^+).

VII-55: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)-

benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,01 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 4,5 e 7,6 Hz), 7,31 - 7,11 (m, 6H), 6,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,39 (t, 2H, J = 4,2 Hz); LCMS (m/z): 508 (MH^+).

VII-56: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)-benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,30 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 4,5 e 9,7 Hz), 7,21 (s, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 2,47 (s, 3H); LCMS (m/z): 522 (MH^+).

I-185: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenoóxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,84 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,42 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,13 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,13 (s, 2H), LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-186: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,84 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,18 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,13 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,37 (q, 6H, J = 6,9 Hz), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Hz), LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-160942988: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-

piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 5,1 e 7,0 Hz), 7,21 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,73 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

I-191: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 5,1 e 7,8 Hz), 7,21 (br s, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,18 (s, 2H), 2,72 (bs s, 2H), 2,34 (m, 6H), 0,83 (t, 6H, J = 7,5 Hz),; LCMS (m/z): 566 (MH^+).

III-66: N2-(3-Aminossulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil-metil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,95 (s, 2H), 3,93(s, 2H), 3,83 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

III-67: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,25 (m, 7H), 3,94 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,37 (q, 6H, J = 6,9 Hz), 0,85 (t, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

I-161: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,17 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

I-162: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,31 (m, 3H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,17 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-193: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenoóxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,28 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-194: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,18 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

III-72: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-

piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,45 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,23 (t, 4H, J = 9,3 Hz), 7,18 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,37 (q, 6H, J = 6,9 Hz), 0,84 (t, 6H, J = 6,5 Hz); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

I-187: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 1,5 e 4,8 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,02 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (br s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H, J = 2,4 e 7,9 Hz), 5,12 (s, 2H), 2,78 (br s, 2H), 2,35 (q, 6H, J = 7,2 Hz), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-163: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenoóxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,61 (t, 4H, J = 6,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-164: N2-(3-Aminossulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,56 (m, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,36 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

I-165: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-

piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-166: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,82 (m, 1 H), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33(t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,17 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,38 (q, 6H, J = 6,9 Hz), 0,85 (t, 6H, J = 7,2 Hz); LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-195: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,2 Hz); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

III-81: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 7,25 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,14 (s, 2H); LCMS (m/z): 440 (MH^+).

III-82: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil-metil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,38 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 5,14 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

IX-33: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,92 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,72 (br s, 4H), 2,64 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 517 (MH^+).

IX-34: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)-carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 7,37 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 3,73 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

IX-35: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (t, 2H, J = 2,1 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,2 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,73 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

IX-23: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-aminossulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,58 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,25 (br s, 1H), 3,72 (br s, 4H), 2,48 (br s, 8 h), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH^+).

IX-24: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz),

3,49 (br s, 8 h), 2,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LCMS (m/z): 528 (MH^+).

IX-25: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 3H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,35 (q, 1H, J = 5,4 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,49 (br s, 8 h), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 542 (MH^+).

IX-29: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,60 (s, 2H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 3,60 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

IX-30: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metano-sulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,61 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS (m/z): 564 (MH^+).

IX-31: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,34 (q, 1H, J = 5,1 Hz),7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,61 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,2 Hz); LCMS (m/z): 578 (MH^+).

III-83: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-

(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,41 (s, 2H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,5 Hz), 7,75 (d, 3H, J = 8,1 Hz), 7,32 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 7,22 (d, 3H, J = 8,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

IX-37: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, 3H, J = 8,7 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 3,89 (br s, 4H), 3,26 (br s, 4H); LCMS (m/z): 521 (MH^+).

IX-38: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,88 (br s, 4H), 3,25 (br s, 4H), 2,50 (s, 3H); LCMS (m/z): 535 (MH^+).

IX-39: N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,93 (m, 3H), 7,75 (d, 3H, J = 8,1 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,34 (q, 1H, J = 5,2 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,88 (br s, 4H), 3,26 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 549 (MH^+).

II-16: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilóxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,93 (d, 2H, J =

8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,23 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 6,22 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

II-17: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,59 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,22 (d, 2H, J = 7,5 Hz)); LCMS (m/z): 453 (MH^+).

II-18: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,05 - 7,88 (m, 6H), 7,46 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,34 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,22 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

IX-36: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)-carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,12 (s, 2H), 3,74 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

IX-32: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanossulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,61 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,91 (s, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

IX-40: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,67 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,63 (br s, 4H), 3,15 (br s, 4H); LCMS (m/z): 521 (MH^+).

IX-26: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(4-aminossulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,49 (br s, 8 h), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH^+).

I-167: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)metóxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,44 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,84 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 6,92 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 5,19 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

I-168: N2-(3-Amino-4-metilsulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)-metóxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,19 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

III-73: Sal de cloridreto de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridil-metil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina III-70, 50 mg) foi dissolvido em metanol (10 mL), HCl 4N (em dioxano, 63,5 μL) foi adicionado e agitou-se a mistura de reação na temperatura ambiente durante 1 h e concentrou-

se sob pressão reduzida. Finalmente lavou-se o sólido com hexanos e secou-se bem sob alto vácuo, tendo resultado o sal de HCl em rendimento quantitativo. ^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,81 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 4,26 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

Os três compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar como descrito acima.

III-129: Sal do ácido metanossulfônico N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,79 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (br s, 3H), 7,76 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,36 - 7,26 (m, 6H), 4,23 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

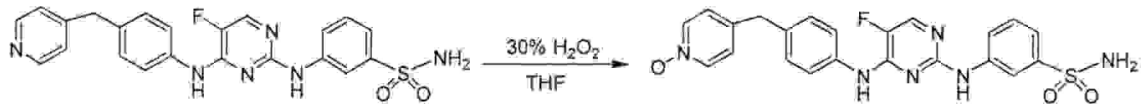
III-128: Sal do ácido p-toluenossulfônico N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz),8,06 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,8 Hz),7,34 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,25 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

I-196: Sal de cloridreto de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-4-[(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,98 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,10 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,61 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,29 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

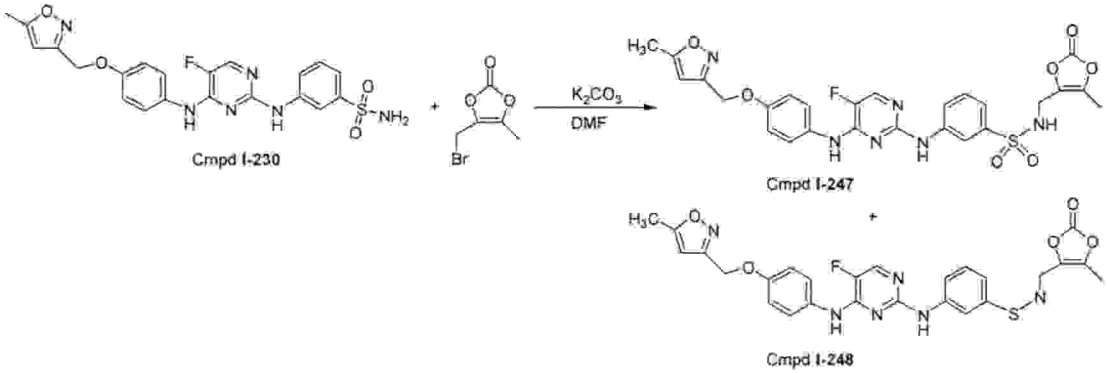
Exemplo 34



III-80: Preparação de N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-óxido-4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

Uma mistura de N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (50 mg) e metiltrioxo rênio (VII) (5 mg) em THF (15 mL) foi tratada com 30 % de H_2O_2 aquosa (23 μL). Depois de 24 h de agitação, 30 % de H_2O_2 aquosa (23 μL) foi adicionada e agitada durante 24 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, lavou-se o leito com metanol e concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC que produziu 10 mg de produto desejado. ^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,10 (m, 4H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,18 (m, 8 h), 3,91 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

Exemplo 35



Uma mistura de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (I-230, 0,627 mg, 1,33 mmol), 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxoleno-2-ona (0,283 mg, 1,33 mmol) e K_2CO_3 anidro (0,202 g, 1,33 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi vertida em água (50 mL), filtrou-se o sólido e secou-se bem. Purificada por HPLC para fornecer produtos desejados I-247 (14 mg) e I-248 (14 mg).

I-247: N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]amino-

sulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,33 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); LCMS (m/z): 583 (MH^+).

I-248: N2-{3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]-aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoóxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,39 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04 (s, 5H); LCMS (m/z): 695 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 35 ou por métodos descritos aqui ou conhecidos aos técnicos habilitados.

I-249: N2-{3-[N-N-Di-[(5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]-aminossulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,36 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,39 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,20 (s, 18 h); LCMS (m/z): 779 (MH^+).

I-250: N2-{3-[(N-5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]amino-sulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,29 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,34 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS (m/z): 625 (MH^+).

I-257: N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]amino-sulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz),7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,46 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); LCMS (m/z): 584 (MH^+).

III-17: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,51 (s, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,92 - 7,89 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,88 - 2,86 (bd, J = 6 Hz, 2H), 2,82 - 2,80 (bd, J = 5,7 Hz, 2H), LCMS: 445,01 (MH^+).

III-18: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,16 - 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H) 8,10 (s, 1H), 7,98 - 7,96 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (dd, J = 12,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,23 (m, 5H), 2,93 - 2,77 (m, 4H), LCMS: 430,98 (MH^+).

III-19: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metil-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,06 -

8,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (dd, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,86 - 2,83 (t, 2H), 2,79 - 2,74 (t, 2H), LCMS: 441,49 (MH^+).

III-20: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), LCMS: 427,45 (MH^+).

III-21: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,49 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,90 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,00 - 2,95 (t, 2H), 3,84 - 2,80 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), LCMS: 460,94 (MH^+).

III-22: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,16 - 8,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,05, (s, 1H), 8,00 - 7,97(d, J = 9 Hz, 1H), 7,89 - 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 3,00 - 2,95 (t, 2H), 2,84 - 2,79 (t, 2H), LCMS: 446,93 (MH^+).

VII-1: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 8,41 - 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,53 - 4,47 (t, 1H), 4,03 (bs, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,55 -

3,51 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), LCMS: 492,20 (MH^+).

VII-2: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,37 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93 - 7,92 (d, J = 3,3Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (dd, J = 8,4Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,84 - 4,82 (m, 1H), 4,39-4,33 (t, 1H), 3,94 - 3,89 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (t, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), LCMS: 492,79 (MH^+).

VII-77: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,71 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,00 - 8,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,94 - 8,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,45 - 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,25 - 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,21 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,91 - 7,87 dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,67 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), LCMS: 425,68 (MH^+).

VII-78: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 9,74-9,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,00 - 8,97 (dd, J = 6,9Hz, 1H), 8,95 - 8,93 (dd, J = 3,9Hz, 1H), 8,46 - 8,42 (dd, J = 8,4Hz, 1H), 8,28 - 8,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 - 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 3H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,303 (s, 1H), LCMS: 411,60 (MH^+).

VII-79: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,94 - 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 - 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (dd, J = 6 Hz, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,37 - 7,31 (t, 1H), LCMS: 429,40 (MH^+).

VII-69: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,69 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,76 - 8,74 (dd, J = 4,2 Hz, 1H), 8,61 - 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,12 - 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 - 8,06 (dd, J = 9,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 - 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), LCMS: 425 (MH^+).

VII-70: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,96 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,95 - 8,94 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 - 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), LCMS: 411,11 (MH^+).

VII-57: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,44 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,41 - 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,13 - 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), LCMS: 430,37 (MH^+).

VII-58: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,51 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,91 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,76 - 7,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), LCMS: 416,39 (MH^+).

VII-71: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-

il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,05 - 8,01 (dd, J = 9,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 - 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), LCMS: 439,41 (MH^+).

VII-72: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 - 8,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,04 (bs, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,85 - 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), LCMS: 425,57 (MH^+).

VII-65: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 4H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), LCMS: 425,79 (MH^+).

VII-66: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,34 - 7,32 (m, 3H), LCMS: 411,44 (MH^+).

VII-67: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,89 - 8,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,34 - 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 - 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (t, 1H), 7,66 - 7,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,70 - 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), LCMS: 425,71 (MH^+).

VII-68: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 - 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,53 - 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (t, 1H), LCMS: 411,58 (MH^+).

VII-80: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,81 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,23 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 - 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,27 - 7,24 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), LCMS: 439,16 (MH^+).

VII-81: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,84 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 - 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), LCMS: 425,06 (MH^+).

VII-64: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 - 8,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (t, 1H), 7,48 - 7,43 (t, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,19 - 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), LCMS: 425,87 (MH^+).

III-13: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,52 (s, 1H), 8,25 - 8,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 - 8,09 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,99 (dd, J = 8,7 Hz,

1H), 7,75 - 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 4H), LCMS: 447,45 (MH^+).

III-11: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 - 8,07 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 - 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 - 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), LCMS: 424,01 (MH^+).

III-12: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 8,09 - 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 - 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,37 - 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 - 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), LCMS: 443,51 (MH^+).

VI-103: N4-[4(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,40 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 8,00 - 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (t, 2H), 6,66 - 6,64 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,78 - 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 - 2,11 (q, 2H), 0,90-0,85 (t, 3H), LCMS: 497,50 (MH^+).

VI-104: Sal de sódio de N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,03 - 8,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (d. J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16 - 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,78 - 2,76 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,94 - 1,87 (q, 2H), 0,87-0,82 (t, 3H), LCMS: 497,44 (MH^+).

V11 - 39: 5-Amino-N2-(3-amionsulfonilfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,55 (s,1H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s,1 H), 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,3 e 8,8 Hz), 7,30 - 7,21 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,39 (s, 6H). LCMS: ret. tempo: 3,51 min.; pureza: 99 %; MS (m/e): 456 (MH^+).

VII-22: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)-indazolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,31 - 7,25 (app m, 4H), 4,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,04 (qt, 2H, J = 6,7 Hz). LCMS: ret. tempo: 4,59 min.; pureza: 99 %; MS (m/e): 472 (MH^+).

VII-23: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)-indazolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 4,54 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 5,3 Hz), s, 3H), 3,30 (s, 3H). LCMS: tempo de ret.: 4,31 min.; pureza: 99 %; MS (m/e): 458 (MH^+).

I-1: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(3-cianometóxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,16 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); LCMS: pureza: 90 %; MS (m/e): 475 (MH^+).

I-2: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometóxi-4,5-dimetoxi-

fenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 2,1 e J = 5,6 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 489 (MH^+).

V-4: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina racêmico

Pureza: 90 %; MS (m/e): 565 (MH^+).

V-5: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina racêmico

pureza: 90 %; MS (m/e): 565 (MH^+).

V-6: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz-[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,20 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); pureza: 92 %; MS (m/e): 470 (MH^+).

V-7: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,18 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H,), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); pureza: 90 %; MS (m/e): 470 (MH^+).

VII-11: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,28 (d, 1H, 3,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,89 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77 (m,1H), 7,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); pureza: 91 %; MS (m/e): 521 (MH^+).

VII-12: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

Pureza: 90 %; MS (m/e): 521 (MH^+).

V-11: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-

benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,21 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,80 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); pureza: 93 %; MS (m/e): 486 (MH^+).

V-12: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,18 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (m, 3H) 7,27 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); pureza: 93 %; MS (m/e): 486 (MH^+).

V-8: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,11 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,00 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,54 (s, 3H); pureza: 95 %; MS (m/e): 484 (MH^+).

V-13: N2-(3-Aminossulfonil4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-ciano-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,17 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); pureza: 95 %; MS (m/e): 500 (MH^+).

VII-46: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

Pureza: 90 %; MS (m/e): 514 (MH^+).

VII-47: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,33 (bs, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31 (s, 3H); pureza: 99 %; MS (m/e): 500 (MH^+).

V-9: (R/S)-N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-

4-(4-metoxibenzil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,00 (m, 2H), 3,76 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,36 (d, 3H, J = 6,6 Hz); pureza: 90 %; MS (m/e): 595 (MH^+).

V-10: (R/S)-N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,52 (bs, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,79 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,64 (s, 3H), 1,38 (d, 3H, J = 6,9 Hz); pureza: 99 %; MS (m/e): 581 (MH^+).

V-2: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridil-metil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

Pureza: 90 %; MS (m/e): 536 (MH^+).

V-3: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridil-metil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

Pureza: 90 %; MS (m/e): 522 (MH^+).

VII-36: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

(LCMS (m/z): 445 (MH^+).

VII-44: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS (m/z): 461 (MH^+).

VII-45: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS (m/z): 475 (MH^+).

I-268: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): d 9,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,12 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7Hz), 5,47 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 472,4 (MH^+).

I-271: N2-(5-N,N-Dietilaminossulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 91,7 %; MS (m/e): 558,5 (MH^+).

I-272: 5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinosulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 558,5 (MH^+).

VII-48: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]-tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96,5 %; MS (m/e): 461,4 (MH^+).

VII-49: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]-tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97,4 %; MS (m/e): 461,4 (MH^+).

VII-40: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]-oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97,1 %; MS (m/e): 445,1 (MH^+).

VII-41: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]-oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97,1 %; MS (m/e): 445,1 (MH^+).

VII-50: 5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 529,4 (MH^+).

VII-54: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 84,5 %; MS (m/e): 443,4 (MH^+).

IX-5: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-

2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 92,6 %; MS (m/e): 438,3 (MH^+).

VII-59: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97,7 %; MS (m/e): 473,4 (MH^+).

IX-6: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 438,4 (MH^+).

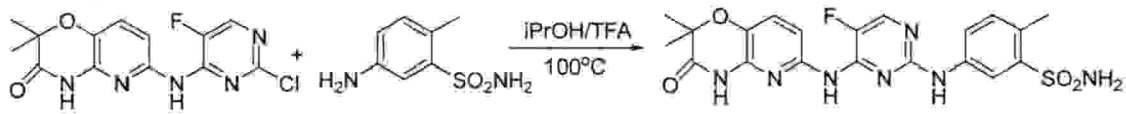
IX-7: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 452,4 (MH^+).

IX-8: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 472,4 (MH^+).

Exemplo 36

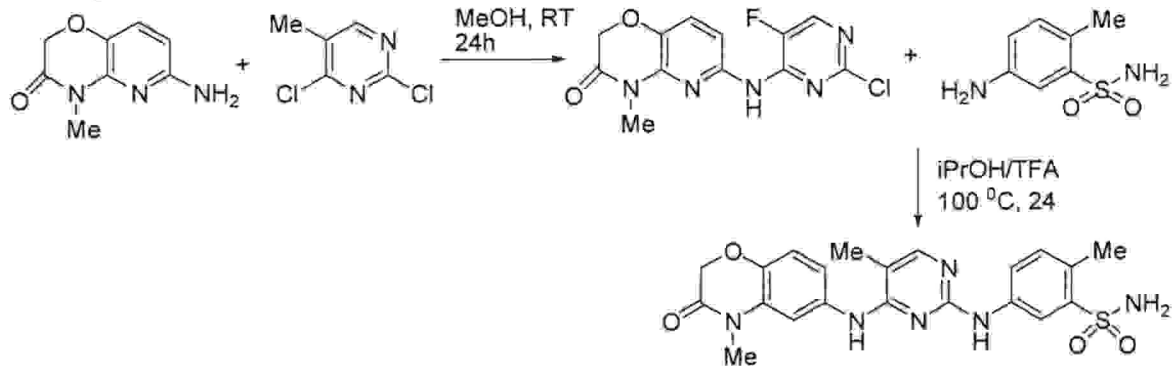


V-18: N-2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

Uma mistura heterogênea de N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (40 mg, 0,123 mmol), 4-metil-aminobenzeno-3-sulfonamida (25,5 mg, 0,148 mmol) e ácido trifluoroacético (50 uL) em MeOH (2 mL) foi aquecida em um frasco de reação selado a 100° C durante 24h. A mistura de reação resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica usando 1 a 3 % de NH_3/MeOH 2N em CH_2Cl_2 para fornecer 20,0 mg (34 %) de N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]-oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina desejado. ^{1}HRMN (DMSO-d_6): δ 11,08 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,38 (d, 1H, J =

10,2Hz), 7,24 (s, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,1Hz), 2,49 (s, 3H), 1,43 (s, 6H): LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 475 (MH^+).

Exemplo 37



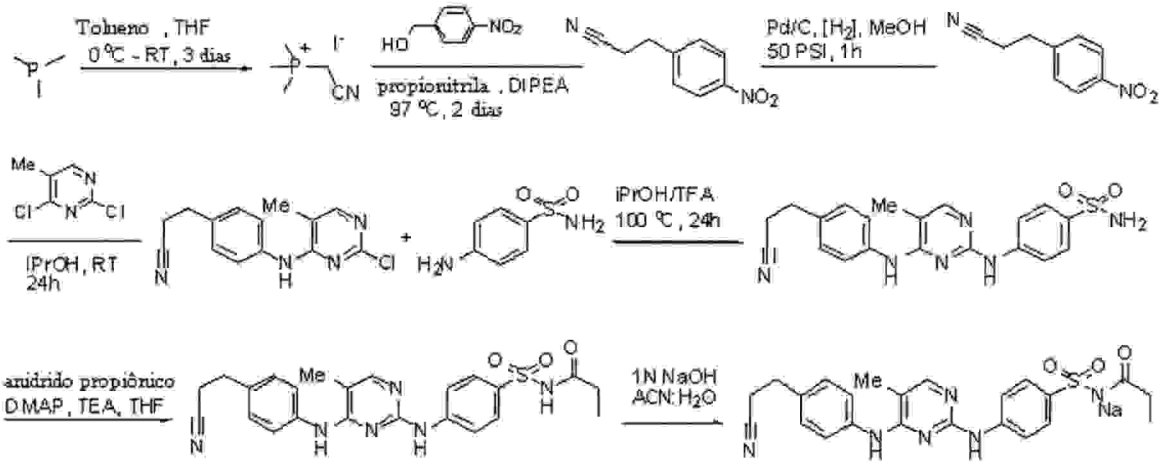
VII-30: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]-oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

Uma mistura de 250 mg de 6-Amino-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazina e 460 mg de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina em 15 mL de metanol foi agitada durante a noite a temperatura ambiente e volume do solvente foi reduzido usando-se evaporação rotativa. A solução foi filtrada e o filtrado diluído com água e neutralizado com bicarbonato de sódio. O precipitado foi coletado por filtração por sucção lavado com água e seco no funil para render 75 mg (20 %) do produto desejado 2-cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6):δ 7,98 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H J = 6 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) pureza: 97 %; MS (m/e) 291 (MH^+).

Uma mistura heterogênea de 2-cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinoamina (25 mg) e 3-aminossulfonil-4-metilanilina (40 mg) em iPrOH: TFA (4:1; v/v) foi aquecida em um tubo selado durante 24 h. A mistura de reação resultante foi diluída com água, acidificada com HCl 2N e o sólido obtido foi filtrado. O sólido sob absorção em metanol:água foi neutralizado pela solução aquosa de bicarbonato de sódio e o sólido resultante foi isolado por filtração para fornecer N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-

benz[1,4]-oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,39 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); pureza: 99 %; MS (m/e): 441 (MH^+).

Exemplo 38



III-27: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina e pró-droga da mesma

Uma solução de trifenilfosfino em tolueno (1mol L-1, 40 mL, 40 mmol) a 0° C sob nitrogênio foi adicionado a uma mistura de tolueno (20 mL) e tetraidrofurano (20ml). Iodoacetonitrila (2,8 mL, 38,7 mmol) depois foi adicionado às gotas com agitação vigorosa. Banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante um adicional de 40 h. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com tolueno e recristalizado a partir de acetonitrila para fornecer 8 g de iodeto de (cianometil)trimetilfosfônio como um sólido branco. LCMS: 243,03 (M^+).

Propionitrila (32 mL), diisopropiletilamina (2,5 g, 19,58 mmol) foram adicionados a uma mistura de álcool 4-nitrobenzílico (1 g, 6,53 mmol) e iodeto de (cianometil)trimetilfosfônio (4 g, 16,32 mmol). A mistura foi aquecida a 97° C durante 24h. Água (1mL) foi adicionada à mistura e seguida por HCl conc. (5 mL). Acetato de etila (3 x 100 mL) foi usado para extrair o produto. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, concentrada para fornecer sólido

marrom escuro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna cintilante (Acetato de etila: Hexanos 1:1) para fornecer 740 mg de 3-(4-nitrofenil)propionitrila como um sólido laranja claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,20 - 8,17 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 - 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H).

3-(4-Nitrofenil)propionitrila (740 mg, 4,2 mmol) foi dissolvido em metanol (100 mL), 10 % de Pd/C foi adicionado e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (50 psi) na temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de Celite, e lavada com 20 mL de metanol. O solvente orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer materiais brutos que ainda foram purificados por cromatografia em coluna cintilante (Acetato de etila: Hexanos 1:1) para render 520 mg de 3-(4-Aminofenil)propionitrila como um óleo amarelo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 6,91 - 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,49 - 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,66 (s, 4H).

3-(4-Aminofenil)propionitrila (152 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em álcool isopropílico (2 mL), 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (300 mg, 1,8 mmol) foi adicionado à solução. A mistura foi agitada durante 48 horas. Todo o solvente foi removido sob pressão reduzida, bicarbonato de sódio saturado foi adicionado, camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Acetato de etila foi seco com sulfato de sódio, filtrado, concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O bruto ainda foi purificado por cromatografia em coluna (Acetato de etila:Hexanos, 1:1 a 3:1) para fornecer 70 mg de 2-Cloro-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-4-pirimidinoamina como um óleo incolor. ^{1}H RMN (DMSO-d_6):δ 8,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (d, J8.Hz, 2H), 7,271 -7,244 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); LCMS: 275,28 (MH^+).

2-Cloro-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-4-

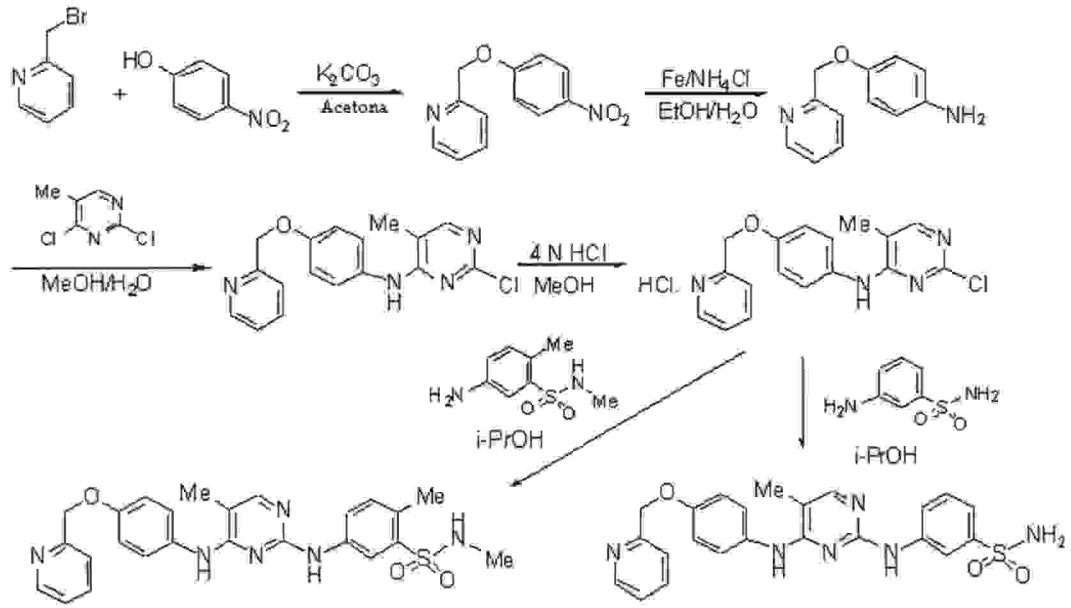
pirimidinoamina (70 mg, 0,25 mmol) foi dissolvido em álcool isopropílico (2 mL). Ácido trifluoroacético (2 gotas) e 4-aminossulfonilanilina (70 mg, 0,4 mmol) foram adicionados à solução, a mistura foi aquecida a 100° C durante 48 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, bicarbonato de sódio saturado foi adicionado, e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi sonicado com diclorometano e acetona respectivamente para fornecer 120 mg de N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidino-diamina como um sólido branco amarelado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 - 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 - 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 - 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (s, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 4H), 2,11 (s, 3H); LCMS: 409,01 (MH^+).

N2-(4-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinodiamina (70 mg, 0,17 mmol) foi adicionado a THF (2 mL), DMAP (10 mg, 0,5 equivalente), trietilamina (0,028 mL, 1,2 equivalentes), e anidrido propiônico (0,024 mL, 1,1equivalentes). A mistura foi agitada durante a noite, todo o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com água, seca, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 20 mg de uma pró-droga N4-(4-Cianoetilenofenil)-5-metil-N2-(4-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina, como um sólido branco amarelado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,79 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 - 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 - 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 - 2,82 (m, 4H), 2,21 - 2,13 (q, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,90-0,85 (t, 2H); LCMS: 465,02 (MH^+).

N4-(4-Cianoetilenofenil)-5-metil-N2-(4-propionil-

aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (20 mg, 0,04 mmol) foi dissolvido em acetonitrila e água, NaOH 1N foi adicionado às gotas. A solução foi liofilizada durante 48 horas para fornecer o sal de sódio de pró-droga III-27, como um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 - 7,63 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,60 - 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,50 - 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 - 7,22 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,89 - 1,86 (q, 2H), 0,87-0,82 (t, 3H); LCMS: 465,02 (MH^+).

Exemplo 39



I-179: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

Um frasco de reação seco foi carregado com 4-nitrofenol (3,858 g, 27,75 mmol), K_2CO_3 anidro (8,29 g, 60 mmol) e acetona (250 mL). A esta mistura heterogênea foi adicionado 2-bromidreto de piridilmetilbrometo (7,0 g, 27,75 mmol) e submetida ao refluxo durante 24 h. A partir da mistura de reação resultante, 200 mL de acetona foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante depois foi diluído com água gelada (1 litro), o sólido moído foi filtrado, lavado com água e bem seco para fornecer 2-[(4-nitrofenóxi)metil]piridina (6,05 g, 95 % de rendimento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,61 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,19 (d, 2H, J

401

= 9,0 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

2-[(4-Nitrofenóxi)metil]piridina (2,30 g, 10 mmol) foi dissolvido em etanol (160 mL) e água (40 mL). NH_4Cl (5,30 g) foi adicionado à mistura acima e aquecida até 70 a 80° C. A esta mistura de reação foi adicionado pó de ferro (5,50 g) em maneira às porções sob uma agitação vigorosa e a agitação continuou durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite quando quente e lavou-se o leito do filtro com MeOH. O filtrado foi concentrado, diluído com água, extraído com CH_2Cl_2 (3 x 75 mL), seco e concentrado para fornecer 2-[(4-aminofenóxi)metil]piridina como sólido marrom (1,735 g) em 86 % de rendimento. ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,18 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,43 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

Uma mistura de 2-[(4-aminofenóxi)metil]piridina (0,794 g, 3,97 mmol) e 2,4-dicloro-5-metilpiridina (0,65 g, 3,97 mmol) em uma mistura de metanol (49 mL) e água (16 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover MeOH (30 mL) e depois diluída com água gelada (200 mL). A mistura resultante foi deixada de lado durante 1 h, o sólido que separou-se foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer 2-cloro-5-metil-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (1,21 g, 93 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,8 e 7,5 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,17 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 327 (MH^+).

2-Cloro-5-metil-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (1,21 g) foi dissolvido em MeOH (65 mL), adicionado HCl 4N (em dioxano, 2,12 mL) às gotas, agitado na temperatura ambiente

durante 1 h, removeu-se os solventes sob pressão reduzida e finalmente secou-se sob alto vácuo para fornecer sal de cloridreto em rendimento quantitativo, que foi usado na próxima etapa como tal.

Uma mistura de cloridreto de 2-cloro-5-metil-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinoamina (54 mg, 0,149 mmol) e 3-aminobenzenossulfonamida (25,6 mg, 0,149 mmol) em i-PrOH (2 mL) foi reagida em um frasco de reação selado a 100° C durante 24 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [coluna de gel de sílica, eluído com CH_2Cl_2: NH_3 2M em MeOH (4-5 %)] para fornecer N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (I-179; 55,4 mg) em 80 % de rendimento. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,21 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 1,8 e 7,8 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 5,1 e 6,9 Hz), 7,22 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,17 (s, 2H), 2,08 (s, 3H); LCMS (m/z): 463 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar àquela para I-179.

I-180: 5-Metil-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

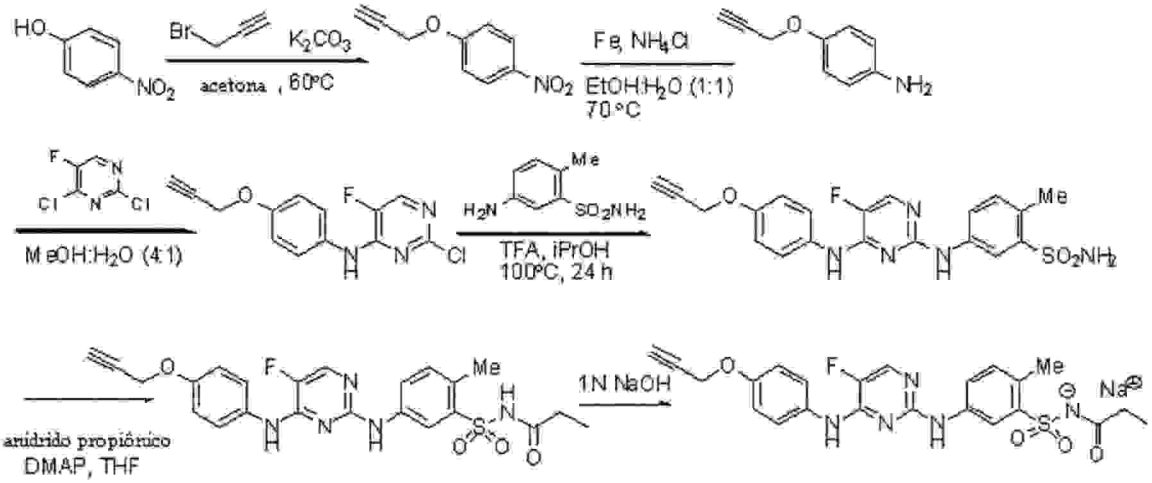
^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,17 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,08 (s, 3H); LCMS (m/z): 491 (MH^+).

I-181: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,33 (dd, 1H, J = 4,8

e 6,7 Hz), 7,09 (s, 2H), 7,02(d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,18 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS (m/z): 463 (MH^+).

Exemplo 40



VI-53: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina e pró-droga da mesma

4-Nitrofenol (1,00 g, 7,19 mmol), brometo de propargila (80 % em peso em tolueno; 0,788 mL, 7,09 mmol), e K_2CO_3 (1,08 g, 7,84 mmol) foram agitados em acetona (16,0 mL) a 60°C durante 18 h. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (200 mL). 4-(prop-2-inilóxi)nitrobenzeno foi isolado como um sólido branco por filtração por sucção (1,12 g). ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

4-(Prop-2-inilóxi)nitrobenzeno (0,910 g, 5,13 mmol), ferro (1,42 g, 25,3 mmol), e NH_4Cl (0,719g, 12,8 mmol) foram vigorosamente agitados em EtOH/água (1:1, 55 mL) a 70 °C durante 15 minutos. A mistura de reação foi filtrada quente através de Celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi colocado em suspensão em 10 % de metanol amoniacal 2N em diclorometano, sonicado, e filtrado através de Celite. A concentração forneceu 4-(prop-2-inilóxi)anilina como um óleo marrom que foi usado sem outra purificação. No geral, prop-2-iniloxi-anilinas

isoladas foram instáveis e foram consequentemente usadas imediatamente depois da segunda filtração. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

4-(prop-2-iniloxi)anilina bruto(0,750 g, 5,10 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,27 g, 0,760 mmol) foram agitados em MeOH/água (4:1, 35 mL) na temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com HCl 1N (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, hexanos elevados a EtOAc:hexanos (1:10)) para fornecer 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinoamina como um sólido marrom claro (0,514 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 279 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinoamina (0,514 g, 1,85 mmol), 3-(aminossulfonil)-4-metilanilina (0,689 g, 3,70 mmol), e ácido trifluoroacético (0,186 mL, 2,41 mmol) foram combinados com iPrOH (6,0 mL) em um frasco selado e aquecidos a 100°C durante 3h. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e diluída com HCl 1N (80 mL). N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (VI-53) foi isolado como um sólido branco por filtração por sucção (0,703 g). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,08 (bs, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (bs, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 428 (MH^+).

N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-

2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (0,200 g, 0,467 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol)) e trietilamina (0,118 mL, 0,847 mmol) foram agitados em THF (6,0 mL). Anidrido propiônico (0,180 mL, 1,40 mmol) foi adicionado à solução às gotas. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com acetato de etila (50 mL) e lavada com água (5 x 25 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e evaporada. O resíduo foi colocado em suspensão em acetato de etila (25 mL), sonicado e separado por filtração para fornecer uma pró-droga de VI-53, 5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (VI-56; 0,20 g). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 0,3 e 3,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1 e 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 484 (MH^+).

5-Fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (0,125 g, 0,258 mmol) foi colocado em suspensão em acetonitrila (1,5 mL) e água (1,5 mL) e esfriado em um banho de gelo. Uma solução de NaOH 1N aquosa (0,260 mL) foi adicionada às gotas. A mistura de reação foi agitada até que ela torna-se clara, filtrada através de lã de vidro, e liofilizada para fornecer o sal de sódio da pró-droga VI-56 (independentemente designado como VI-62). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,17 (bs, 2H), 8,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 6,99 - 6,92 (m, 3H), 4,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 484 (MH^+).

Os compostos seguintes foram fabricados em uma forma similar ao exemplo 40 ou por métodos descritos aqui ou conhecidos aos

técnicos habilitados.

VII-31: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,93 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,24 (bs, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (m, 1H) 7,27 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); pureza: 99 %; MS (m/e): 427 (MH^+).

VII-33: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H),2,16 (s, 3H); pureza: 95 %; MS (m/e): 471 (MH^+).

VII-34: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo-[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6):): δ 7,96 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); pureza: 90 %; MS (m/e): 457 (MH^+).

VII-32: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); pureza: 96 %; MS (m/e): 427 (MH^+).

VII-35: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]-tiazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,95 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 3,52 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); pureza: 90 %; MS (m/e): 456 (MH^+).

VI-63: N2-[3-Aminossulfonil-4-(2-propil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,40 - 9,84 (m, 2H), 8,15 (d, J =

4,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8 e 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,77 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H),; LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 456 (MH^+).

VI-64: N4-{4-[2-(Dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,95 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,22 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 531 (MH^+).

VI-65: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,06 - 3,04 (m, 1H), 2,48 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 427 (MH^+).

VI-66: Sal de sódio de N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,11 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,91 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H),; LCMS: pureza: 97 %.

VI-67: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[bis(prop-2-inil)amino]-fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,3 Hz,

2H), 4,11 (d, J = 2,12 Hz, 4H), 3,17 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 465 (MH^+).

VI-68: 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-metilaminossulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 2H), 8,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (d, J = 4,8 Hz, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 443 (MH^+).

VI-69: 5-Fluoro-N2-{[4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)aminossulfonil)]-fenil}-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 - 2,99 (m, 2H), 1,66 - 1,40 (m, 4H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 526 (MH^+).

VI-70: N2-[3-Aminossulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 4H), 2,53 - 2,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 512 (MH^+).

VI-71: N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8

Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 5,91 - 5,85 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H),; LCMS: pureza: 87 %; MS (m/e): 461 (MH^+).

VI-72: N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminossulfonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,15 (d, = 8,4 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H),; LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 447 (MH^+).

VI-73: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-inilóxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,72 (bs, 2H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 4,63 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 486 (MH^+).

VI-74: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-inilóxi)-carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,73 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 2,1 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 471 (MH^+).

IX-1: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,00 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,8 e 9,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,7

Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 451 (MH^+).

IX-2: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,03 (bs, 2H), 8,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 6,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 2,4 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 437 (MH^+).

VI-75: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino-sulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 3H), 8,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 2,4 e 5,7 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 478 (MH^+).

VI-76: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inil-aminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 2,4 e 6,0 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 492 (MH^+).

VI-77: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino-sulfonil) fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,89 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 3H), 7,84 (d, J = 9,0, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 2,7 e 5,7 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 2,7 Hz, 1H); LCMS: pureza: 96 MS (m/e): 477 (MH^+).

411

VI-78: 5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-N4-[4-(prop-2-inilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 1H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 452 (MH^+).

IX-3: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 451 (MH^+).

IX-4: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,70 - 9,58 (m, 2H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,25 (m, 6H), 6,44 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,38 (m, 1H); LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 437 (MH^+).

VI-79: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 2,4 e 5,7 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 492 (MH^+).

VI-80: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilamino-

412

sulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 2,4 e 5,7 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 477 (MH^+).

VI-81: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilamino-sulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 3,70 (dd, J = 2,4 e 5,4 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 477 (MH^+).

III-84: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,76 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,42 (m, 6H), 0,87 (t, 6H, J = 7,2 Hz); LCMS (m/z): 539 (MH^+).

III-76: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,24 (d, 4H, J = 6,0 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,30 (d, 4H, J = 1,2 Hz); LCMS (m/z): 465 (MH^+).

III-77: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)-fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,23 (m, 4H), 7,15 (m, 3H), 3,31 (d, 4H, J = 1,2 Hz), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

III-78: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(4-piridinil)fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 8,07 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,32 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,17 (t, 3H, J = 8,1 Hz), 3,30 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 493 (MH^+).

I-169: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluoro-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,16 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 5,23 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

I-170: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,32 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,94 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 509 (MH^+).

I-171: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-cloro-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,96 (m, 1H),

7,85 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H, J = 2,4 e 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 501 (MH^+).

I-172: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,90 - 7,81 (m, 3H), 7,51 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 449 (MH^+).

I-173: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,4 Hz), 7,83 (m, 2H), 7,51 (t, 2H, J = 9,3 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,23 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 1H, J = 4,2 Hz),; LCMS (m/z): 513 (MH^+).

I-174: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,26 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 515 (MH^+).

IX-54: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminossulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,96 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, J = 3,0 e 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 7,17 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 5,26 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 1H, J

= 4,8 Hz),; LCMS (m/z): 529 (MH^+).

II-11: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,18 (t, 2H, J = 3,3 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,44 (m, 4H), 7,32 (s, 2H), 7,13 (d, 2H, J = 9,0 Hz); LCMS (m/z): 453 (MH^+).

III-85: Cloridreto de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 3H, J = 8,1Hz), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,40 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, 3H, J = 4,2 Hz); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

III-86: Dicloridreto de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 3H, J = 8,1Hz), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,41 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, 3H, J = 4,2 Hz); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

II-12: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,08 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 7,86 m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 7,13; LCMS (m/z): 467 (MH^+).

II-13: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 9,40 (s,

1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,2 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,33 (q, 1H, J = 4,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,40 (d, 3H, J = 4,5 Hz),; LCMS (m/z): 481 (MH^+).

III-79: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,42 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,61 (t, 4H, J = 9,3 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,19 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 7,15 (s, 2H), 3,92 (s, 4H); LCMS (m/z): 465 (MH^+).

I-175: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-cloro-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,92 (m, 2H), 7,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,19 (s, 2H), 5,33 (s, 2H); LCMS (m/z): 501 (MH^+).

I-176: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metil-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,26 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

II-14: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,86 (d, 4H, J = 6,9 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,48 (s, 2H), 7,17 (m, 4H); LCMS

(m/z): 453 (MH^+).

III-87: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,83 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 7,2Hz); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

III-88: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)-fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,1 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,90 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 7,2Hz), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

III-91: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,39 (s, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,89 (s, 1H),, 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,2 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

III-89: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolil)fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,33 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,84 (s, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Hz),; LCMS (m/z): 482 (MH^+).

418

I-177: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluoro-metilenooxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,92 (m, 2H), 7,88 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 5,1 e 6,7 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 7,21 (s, 2H), 5,31 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

III-92: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolil-metil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,13 (t, 2H, J = 3,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

III-99: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,14 (s, 2H), 5,39 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-95: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,2 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,74 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

III-96: N2-4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]-fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (t, 3H, J = 5,4 Hz), 7,74 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,15 (s, 2H), 5,59 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-100: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,09 (s,1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (bs s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,26 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 5,37 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-101: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,46 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,4 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

III-102: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,34 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,38 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz),; LCMS (m/z): 469 (MH^+).

VII-60: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)-indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,94 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,97 (s, 3H);

LCMS (m/z): 479 (MH^+).

VII-61: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metil-sulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,1 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,18 (m, 4H), 3,94 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,96 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 493 (MH^+).

VII-62: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,2 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,7 Hz), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,94 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 507 (MH^+).

III-93: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,39 (s, 2H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 7,33 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,12 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 482 (MH^+).

III-97: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)-metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,58(s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,33 (m, 4H), 5,64 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-98: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,1 Hz), 7,76 (t, 3H, J = 8,7 Hz), 7,33 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,58 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 469 (MH^+).

III-90: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenotil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,62 (t, 4H, J = 9,0 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,85 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

VII-63: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)-indolin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7. 68 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

IV-5: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

IV-6: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,95

(dd, 1H, J = 2,1 e 8,4 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,57 (s, 3H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

IV-1: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,97 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,31 (m, 4H); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

IV-2: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,29 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,52 (s, 3H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

IV-7: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Hz),; LCMS (m/z): 455 (MH^+).

IV-8: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,65 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,47 (m, 1H); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

IV-3: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,66 (m, 5H), 7,13 (s, 2H); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

IV-4: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminossulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,41 (d, 6H, J = 4,8 Hz); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

II-15: N2-[3,5-bis(Aminossulfonil)fenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilóxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,84 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,34 (m, 2H), 8,16 (t, 2H, J = 3,6 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,50 (s, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (d, 2H, J = 9,0 Hz); LCMS (m/z): 532 (MH^+).

III-94: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolil-metil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,10 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,11 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

I-192: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metileno-tiofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,18 (s, 2H), 4,26 (s, 2H); LCMS (m/z): 483 (MH^+).

VI-94: N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-

pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (br, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,42 (br, 1H), 9,59 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,61; LCMS: pureza: 79,54 %; MS (m/e): 406,05 (M-28).

VI-95: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometil-carbonil)fenil-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,50 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (br, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,40 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,55; LCMS: pureza: 98,63 %; MS (m/e): 420,06 (M-28).

III-41: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,65 - 0,72 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,12 (br, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,42 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,16; LCMS: pureza: 98,07 %; MS (m/e): 457,29 (MH^+).

III-42: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,65 - 0,72 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (dt, J = 2,1, 6,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,47 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,79; LCMS: pureza: 96,52

%; MS (m/e): 457,46 (MH^+).

III-43: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilamino-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,66 - 0,72 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 4,25 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,80 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,18; LCMS: pureza: 99,45 %; MS (m/e): 471,57 (MH^+).

III-125: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)amino-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,14 (br, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,87 (br, 2H), 9,55 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,11; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 431,45 (M-42).

III-126: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)amino-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 8,94 (br, 2H), 9,50 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,56; LCMS: pureza: 98,40 %; MS (m/e): 431,15 (M-42).

III-127: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)-aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (q, J

= 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,02 (br, 2H), 9,65 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,58; LCMS: pureza: 96,79 %; MS (m/e): 445,20 (M-42).

III-35: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,15 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,13 (br, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 9,41 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,68; LCMS: pureza: 84,18 %; MS (m/e): 445,55 (MH^+).

III-36: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (dt, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,36 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,05; LCMS: pureza: 90,32 %; MS (m/e): 445,17 (MH^+).

III-37: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (br, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,32 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,60; LCMS: pureza: 88,90 %; MS (m/e): 459,62

(MH^+).

III-113: N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,18 (s, 2H), 6,49 (br, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (br, 2H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (br, 2H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,77 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,91; LCMS: pureza: 89,57 %; MS (m/e): 432,18 (MH^+).

III-114: N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminossulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 4,16 (s, 2H), 6,47 (br, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,78 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,79; LCMS: pureza: 97,93 %; MS (m/e): 432,14 (MH^+).

III-115: N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,53 (br, 2H), 6,43 (t, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,36 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,31; LCMS: pureza: 86,53 %; MS (m/e): 446,55 (MH^+).

III-38: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,64 - 0,70 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,13 (br, 2H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,90; LCMS: pureza:

98,26 %; MS (m/e): 457,49 (MH^+).

III-39: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,64 - 0,71 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,27 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,67 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,98; LCMS: pureza: 93,15 %; MS (m/e): 457,13 (MH^+).

III-40: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilamino-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,64 - 0,70 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,70 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,36; LCMS: pureza: 98,87 %; MS (m/e): 471,61 (MH^+).

III-122: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,50 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,40; LCMS: pureza: 98,96 %; MS (m/e): 474,56 (MH^+).

III-123: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz,

2H), 7,25 (br, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,04; LCMS: pureza: 96,25 %; MS (m/e): 474,55 (MH^+).

III-124: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonil-amino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,67 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,42; LCMS: pureza: 90,25 %; MS (m/e): 488,16 (MH^+).

III-116: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,01 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (br, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,47 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,50; LCMS: pureza: 84,70 %; MS (m/e): 460,19 (MH^+).

III-117: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)-fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,32 (br, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,70 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200,97; LCMS: pureza: 94,77 %; MS (m/e): 460,13 (MH^+).

III-118: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilamino-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,02 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,34 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,30; LCMS: pureza: 98,09 %; MS (m/e): 474,15 (MH^+).

VII-13: N2-(4-aminossulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,13 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,13 (br, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,40 (br, 1H), 9,61 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,54; LCMS: pureza: 94,58 %; MS (m/e): 507,37 (MH^+).

VII-14: N2-(3-aminossulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,13 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,50 (br, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201,96; LCMS: pureza: 82,10 %; MS (m/e): 507,37 (MH^+).

VII-15: N2-(3-aminossulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,30 (br, 1H), 9,39 (br, 1H); ^{19}F

RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202,55; LCMS: pureza: 97,17 %; MS (m/e): 521,14 (MH^+).

III-23: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,198 (s, 1H), 8,984 (s, 1H), 8,015 (bs, 2H), 7,722 - 7,695 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,259 (s, 1H), 7,179 (s, 2H), 7,126 (s, 1H), 7,098 (s, 1H), 6,965 - 6,938 (d, J = 8,1Hz, 1H), 2,865 - 2,792 (m, 4H), 2,438 (s, 3H), 2,171 (s, 3H), LCMS: 441,11 (MH^+).

III-24: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,315 (s, 1H), 9,047 (s, 1H), 8,061 - 8,049 (d, J = 3,6Hz, 2H), 7,985 (s, 1H), 7,805 - 7,778 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,259 - 7,106 (m, 6H), 2,866 - 2,816 (m, 4H), 2,173 (s, 3H), LCMS: 427,38 (MH^+).

III-25: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,395 (s, 1H), 8,089 (s, 2H), 7,920 - 7,891 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,503 - 7,476 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,315 (s, 1H), 7,175 - 7,124 (t, 3H), 3,742 (s, 3H), 2,811 - 2,727 (m, 4H), LCMS: 457,07 (MH^+).

III-26: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,512 (s, 1H), 9,400 (bs, 1H), 8,123 - 8,090 (t, 2H), 7,988 - 7,963 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,500 - 7,472 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,370 - 7,249 (m, 4H), 7,160 - 7,132 (d, J = 8,4Hz, 1H), 3,753 (s, 3H), 2,812 - 2,708 (m, 4H), LCMS: 443,08 (MH^+).

IX-46: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,120 (s, 1H), 9,541 (s, 1H), 8,194

- 8,183 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,139 (s, 1H), 7,618 - 7,604 (d, J = 4,2Hz, 1H), 7,261 - 7,234 (m, 3H), 6,996 - 6,983 (d, J = 3,9Hz, 1H), 3,773 (s, 3H), 2,527 (s, 3H), LCMS: 438,36 (MH^+).

IX-47: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,158 (s, 1H), 9,642 (s, 1H), 8,228 - 8,218 (d, J = 3Hz, 1H), 8,128 (s, 1H), 8,020 - 7,996 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,452 - 7,413 (m, 2H), 7,279 (s, 2H), 7,004-6,992 (d, J = 3,6Hz, 1H), 3,773 (s, 3H), LCMS: 424,32 (MH^+).

IX-48: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,20 (bs, 1H), 9,332 (s, 1H), 8,075 - 8,057 (d, J = 5,4Hz, 3H), 7,573 - 7,559 (d, J = 4,2Hz, 3H), 7,304 - 7,244 (t, 1H), 6,789 (s, 1H), 3,740 (s, 3H), LCMS: 442,26 (MH^+).

IX-49: N2-(4-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,166 (s, 1H), 9,437 (s, 1H), 8,053 (s, 1H), 7,930 - 7,901 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,692 - 7,664 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,591 (s, 1H), 7,113 (s, 2H), 6,808 (s, 1H), 3,757 (s, 3H), LCMS: 423,97 (MH^+).

III-28: N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,029 (s, 1H), 9,586 (s, 1H), 9,509 (s, 1H), 8,149 - 7,137 (m, 2H), 8,041 - 8,012 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,873 (s, 1H), 7,849 - 7,821 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,371 - 7,343 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,252 - 7,225 (d, J = 8,1Hz, 1H), 2,996 - 2,952 (t, 2H), 2,843 - 2,797 (t, 2H), 2,273 - 2,199 (q, 2H), 0,906 - 0,857 (t, 3H), LCMS: 517,38 (MH^+).

III-29: Sal de sódio de N4-(3-cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionil-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

433

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,395 (s, 1H), 9,306 (s, 1H), 8,097 - 8,085 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,922 - 7,875 (m, 2H), 7,840 (s, 1H), 7,780 - 7,754 (d, J = 7,8 hz, 1H), 7,375 - 7,347 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,997 - 6,970 (d, J = 8,1Hz, 1H), 2,991 - 2,945 (t, 2H), 2,837 - 2,788 (t, 2H), 2,421 (s, 3H), 1,938 - 1,863 (q, 2H), 0,873-0,824 (t, 3H), LCMS: 514,83 (MH^+).

VII-73: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidróxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,527 (s, 1H), 9,460 (s, 1H), 9,356 (s, 1H), 8,077 (s, 2H), 8,030 - 8,010 (d, J = 6,0 hz, 1H), 7,889 (s, 1H), 7,850 (s, 1H), 7,297 - 7,268 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,219 (s, 2H), 7,076 - 7,048 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,382 (s, 1H), 3,146 (s, 3H), 2,339 (s, 2H), 2,076 (s,1H), LCMS: 454,92 (MH^+).

VII-74: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidróxi-4-metil-quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,531 (s, 1H), 9,502 (s, 1H), 9,468 (s, 1H), 8,117 - 7,900 (m, 3H), 7,303 - 7,243 (m, 3H), 3,150 (s, 3H), 2,352 (s, 2H), 2,074 (s, 1H), LCMS: 440,94 (MH^+).

III-30: N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,647 (s, 1H), 9,506 (s, 1H), 8,345 - 8,319 (d, J = 7,8 hz, 1H), 8,152 - 8,141 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,065 (s, 1H), 7,941 (s, 1H), 7,891 - 7,864 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,541 - 7,513 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,244 (s, 2H), 7,193 - 7,166 (d, J = 8,1Hz, 1H), 3,044 - 2,998 (t, 2H), 2,883 - 2,836 (t, 2H), LCMS: 495,62 (MH^+).

III-31: N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(3-amino-sulfonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,603 (s, 1H), 8,341 - 8,313 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,175 - 8,164 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,059 (s, 1H), 7,948 (s, 2H), 7,546 - 7,517 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,385 - 7,348 (m, 2H), 3,044 - 2,996 (t,

2H), 2,882 - 2,834 (t, 2H), LCMS: 481,55 (MH^+).

III-47: N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminossulfonilfenil)- 2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,374 (s, 1H), 9,258 (s, 1H), 8,115 (s, 1H), 8,056 - 8,044 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,909 - 7,881 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,699 - 7,670 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,269 - 7,128 (m, 6H), 6,740 (s, 1H), 2,799 - 2,748 (t, 2H), 2,370 - 2,319 (t, 2H), LCMS: 445,11 (MH^+).

III-48: N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,486 (s, 1H), 9,301 (s, 1H), 8,094 (bs, 2H), 7,969 - 7,942 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,374 - 7,341 (m, 2H), 7,248 (bs, 3H), 7,164 - 7,137 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,743 (s, 1H), 2,800 - 2,750 (t, 2H), 2,370 - 2,321 (t, 2H), LCMS: 431,10 (MH^+).

III-49: N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,594 (s, 1H), 9,372 (s, 1H), 8,125 - 8,112 (d, J = 3,9Hz, 1H), 7,818 (s, 1H), 7,788 (s, 1H), 7,627 - 7,591 (m, 4H), 7,283 (s, 1H), 7,191 - 7,163 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,735 (s, 1H), 2,821 - 2,773 (t, 2H), 2,391 - 2,342 (t, 2H), LCMS: 431,05 (MH^+).

VII-21: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-diidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,981 (s, 1H), 9,306 (s, 1H), 8,042 - 8,017 (m, 2H), 7,898 - 7,869 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,565 - 7,515 (m, 2H), 7,148 - 7,120 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,817 - 6,789 (d, J = 8,4Hz, 2H), 2,863 - 2,814 (t, 2H), LCMS: 443,05 (MH^+).

VII-75: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,393 (s, 2H), 8,270 (s, 1H), 8,081 (bs, 2H), 7,944 - 7,903 (m, 2H), 7,789 - 7,781 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,508 -

7,478 (d, J = 9Hz, 1H), 7,124 - 7,065 (m, 3H), 3,146 (s, 6H), LCMS: 467,99 (MH^+).

VII-76: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,518 (s, 1H), 9,446 (s, 1H), 8,266 (s, 1H), 8,118 - 8,017 (m, 3H), 7,953 - 7,921 (d, J = 9,6Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,516 - 7,485 (d, J = 9,3Hz, 1H) 7,331 (s, 2H), 7,265 (s, 2H), 7,099 - 7,068 (d, J = 9,3Hz, 1H), 3,147 (s, 6H).

III-51: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonil-metileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H,), 9,38 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,93 (bs, 2H), 7,75(d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,15(s, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 7,8 hz), 3,66(s, 2H), 1,24(s, 3H): LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 511 (MH^+).

III-52: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-amino-carbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J = 10,8 hz), 7,93 (d, 2H), 7,75(d, 2H, J = 7,8 hz), 7,29 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 6,9Hz), 3,66 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J = 6,3Hz): LCMS: pureza: 87 %; MS (m/e): 525 (MH^+).

III-50: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N-4-[4(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 6,6Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,1Hz), 7,49 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 2H): LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 497 (MH^+).

IV-12: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino-sulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}HRMN (DMSO-d_6): δ 8,40 (d, 1H, J = 7,8 hz), 8,15 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,55 (t, 1H, J =

7,8 hz), 7,44 (d, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H): LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 467 (MH^+).

IV-9: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilamino-sulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}HRMN (DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,56 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H, J = 2,7Hz), 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,38 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 2,62 (s, 6H): LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 467 (MH^+).

IV-10: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetil-aminossulfonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}HRMN (DMSO-d_6): δ 9,71 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,16 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,85 (m, 2H), 7,58 (t, 1H, J = 8,1Hz), 7,39 (d, 1H, 8,7Hz), 7,21 (m, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,48 (s, 3H): LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 481 (MH^+).

IV-11: N2-(3-Aminossulfonilenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminossulfonil)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}HRMN (DMSO-d_6): δ 9,73 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 8,7Hz),8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 2,43 (s, 3H): LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 453 (MH^+).

VI-34: N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,80 (s, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,03 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 488 (MH^+).

VI-35: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (m,

2H), 7,94 (bd, 1H, J = 6,9 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 1,28 (s, 9H); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 416 (MH^+)

VI-36: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,86 (bdd, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,21 (bs, 2H), 7,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 430 (MH^+).

VI-37: N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,28 (bs, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,75 (bd, 1H), 7,64 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,01 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 460 (MH^+).

VI-38: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 8,36 (bdd, 1H, J = 9 Hz), 8,21 (bd, 1H, J = 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,89 (bd, 1H, J = 6,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 2H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-39: N2-(3-Aminossulfonil-4-metil-fenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,74 (s,1H), 9,51 (s, 1H), 8,38 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,09 (s, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 477 (MH^+).

VI-40: N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,38 (bd, 1H, J = 9 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,04 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,21 (s, 1H); LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 507 (MH^+).

VI-41: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-42: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,15 (bdd, 1H, J = 2,7 Hz), 8,00 (bdd, 1H, J = 1,5 e 9,0 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,7 Hz); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 478 (M^+).

IX-21: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 460 (MH^+).

VI-43: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 2,7 e 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,44 (s, 2H), 7,36 (m, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 451 (MH^+).

VI-44: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 87 %; MS (m/e): 497 (MH^+).

III-62: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,02 (bs, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,8 Hz),

7,69 (bdd, 1H, J = 9,3 Hz), 7,47 - 7,31 (m, 9H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 9 Hz); LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 450 (M^+).

III-63: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,70 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46 - 7,14 (m, 10 H), 5,19 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 465 (MH^+).

III-64: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,65 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 2,7 e 9 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 2,7 e 9 Hz), 7,39 (m, 8 h), 7,19 (d, 2H, J = 9 Hz), 5,20 (s, 2H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 485 (MH^+).

III-65: N2-(3-Aminossulfonil-4-metóxi-5-metilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,37 (s, 2H), 8,08 (bs, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 7,37 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 495 (MH^+).

VI-45: N2-(3-Aminossulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,25 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,57)dd, 1H, J = 1,8 e 8,7 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 467 (MH^+).

RIX-22: N2-(3-Aminossulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,29 (d,

1H, J = 1,8 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,32 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS: pureza: 95 %; MS (m/e): 467 (MH^+).

I-8: N2-(3-Aminossulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,71 (bs, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 2,1 e 8,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,25 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 457 (MH^+).

N4-(4-Aminossulfonilmetilenofenil)-N2-(3-aminossulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 e 8,4 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,22 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,80 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 468 (MH^+).

VI-46: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometil-metilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 10,26 (bs, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,70 (bd, 1H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,34 (bs, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9 Hz), 4,75 (q, 2H, J = 8,7 Hz); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 472 (MH^+).

VI-47: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 10,20 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,34 (bs, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,75 (q, 2H, J = 9 Hz); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 458 (MH^+).

VI-48: N2-(3-Aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometil-metilenooxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,23 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 e 9 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,54 (bs, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,75 (q, 2H, J = 6 Hz); LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 492 (M^+).

V-16: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetileno-benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,423 (s, 2H), 8,305 (s, 1H), 8,096 - 8,070 (m, 2H), 7,938 - 7,903 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,846 - 7,818 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,670 - 7,634 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,233 - 7,217 (m, 3H), 7,154 - 7,127 (d, J = 8,1Hz, 1H), 3,238 - 3,192 (t, 2H), 2,974 - 2,928 (t, 3H), 2,065 (s, 3H), LCMS: 482,90 (MH^+).

IX-45: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,324 (s, 1H), 8,540 (s, 1H), 7,904 - 7,891 (d, J = 3,9Hz, 1H), 7,670 - 7,650 (d, J = 6Hz, 1H), 7,579 - 7,557 (d, J = 6,6Hz, 1H), 7,185 (s, 1H), 7,158 (s, 1H), 4,673 (bs, 1H), 3,705 (bs, 1H), 3,552 - 3,457 (m, 2H), 3,371 - 3,355 (m, 1H), 2,186 (bs, 1H), 2,032 - 1,979 (m, 1H), LCMS: 434,42 (MH^+).

VI-113: N2,N4-Bis-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 1H), 9,52 (s,1H), 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,27 (s, 2H): LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 440 (MH^+).

VI-114: N2,N4-Bis-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,61 (s, 1H), 9,33 (s,1H), 8,23 (d, 2H, J = 2,1Hz), 8,11 (d, 2H, J = 1,8 hz), 8,02 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,40

(s, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,24 (s, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,55 (s, 6H): LCMS: pureza: 89 %; MS (m/e): 468 (MH^+).

VI-115: N2,N4-Bis-(3-aminossulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1H), 9,64 (s,1H), 8,34 (d, 1H, J = 2,7Hz), 8,28 (d, 1H, J = 3,0 hz), 8,24 (d, 1H, J = 2,7Hz), 8,20 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,01 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H): LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 508 (MH^+).

IX-17: N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 94 %; MS (m/e): 537 (MH^+).

IX-18: N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 537 (MH^+).

VI-116: N2-[3-Aminossulfonil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 523 (MH^+).

IX-19: N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperadina)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-pirimidinodiamina

LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 549 (MH^+).

I-78: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,88 (s, 2H): LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 442 (MH^+).

I-79: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)amino-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,17 (m, 3H), 3,88 (s, 2H):

LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 456 (MH^+).

I-80: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)-aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,11 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 6,6Hz), 7,58 (s, 2H), 7,35 (d, 2H, J = 9,0 hz), 7,26 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,19 (s, 3H): LCMS: pureza: 92 %; MS (m/e): 456 (MH^+).

I-81: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil4-(N-ciano-acetil)aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,23 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H): LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 470 (MH^+).

I-82: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)amino-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,17 (d, 1H, J = 3,6Hz), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,4Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,7Hz)), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,26 (s, 1H), 3,97 (s, 2H): LCMS: pureza: 97 %; MS (m/e): 476 (MH^+).

I-83: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)-aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,13 (d, 1H, J = 3,3), 7,89 (d, 1H, J = 2,1) 7,85 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 9,0 hz), 7,21 (m, 2H), 3,97 (s, 2H),2,49 s, 3H): LCMS: pureza: 90 %; MS (m/e): 490 (MH^+).

I-84: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metóxi-4-(N-cianoacetil)-aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H),,50 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H) 7,98 (d, 1H, J = 7,2Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,3Hz),7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,25 (s,1H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H): LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 472 (MH^+).

444

I-85: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metóxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,08 (t, 3H, J = 2,4) 7,92 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,6Hz),7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (d,1H, J = 7,8 hz), 3,96 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H): LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 486 (MH^+).

I-86: N2-(3-Aminossulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)amino-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,17 (d, 1H, J = 3,6Hz)), 8,13 (s, 1H),7,92 (t, 3H, J = 8,1Hz), 7,40 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,17 (s, 3H): LCMS: pureza: 96 %; MS (m/e): 457 (MH^+).

I-87: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)-aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,86 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 9,0 hz), 7,28 (d, 3H, J = 8,4Hz), 3,60 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,49(s, 3H): LCMS: pureza: 93 %; MS (m/e): 471 (MH^+).

Exemplo 41

Ensaio para Linhagem de Célula B Ramos Estimulada com IL-4

Células B estimuladas com citocina Interleucina-4 (IL-4) ativam a via de JAK/Stat através da fosforilação das cinases da família JAK, JAK-1 e JAK-3, que por sua vez fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-6. Um dos genes supra-regulados por Stat-6 ativo é o receptor de IgE de afinidade baixa, CD23. Para estudar o efeito dos inibidores sobra as cinases da família JAK, células B Ramos humanas são estimuladas com IL-4 humana.

A linhagem de célula B Ramos foi adquirida da ATCC (ATCC Catálogo Nº CRL-1596). As células foram cultivadas em RPMI

1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, Cat Nº 10-040-CM) com 10 % de soro bovino fetal (FBS), inativadas por calor (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, Cat Nº 12106-500M) de acordo com o protocolo de propagação de ATCC. Células foram mantidas em uma densidade de 3,5 x 10^5. No dia antes do experimento, células B Ramos foram diluídas a 3,5 x 10^5 células/mL para garantir que elas estivessem em uma fase de crescimento logarítmico.

As células foram dilatadas e colocadas em suspensão em RPMI com 5 % de soro. 5 x 10^4 células foram usadas por ponto em uma placa de cultura de tecido de 96 reservatórios. As células foram pré incubadas com o controle de veículo do composto ou DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat Nº D2650) durante 1 hora em uma incubadora a 37° C. As células depois foram estimuladas com IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat Nº 200-04) para uma concentração final de 50 unidades/mL durante 20 a 24 horas. As células depois foram dilatadas e manchadas com anti-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, Cat Nº 555711) e analisadas por FACS. A detecção foi realizada usando um Citômetro de Fluxo BD LSR I System, adquirido da Becton Dickinson Biosciences of San Jose, California. A IC_{50} calculada com base nos resultados deste ensaio é fornecida na TABELA XII.

Exemplo 42

Ensaio de Proliferação de Célula T Humana Primária Estimulada com IL-2

Células T humanas primárias derivadas do sangue periférico e pré ativadas através de estímulo do receptor de célula T e CD28, proliferam *in vitro* em resposta à citocina Interleucina-2 (IL-2). Esta resposta proliferativa é dependente da ativação de JAK-1 e JAK-3 tirosina cinases, que fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-5.

Células T primárias humanas foram preparadas como segue. Sangue total foi obtido de um voluntário saudável, misturado 1:1

com PBS, estratificado em Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catálogo #17-1440-03) em razão de sangue/PBS:ficoll 2:1 e centrifugado durante 30 min a 4° C a 1750 rpm. Os linfócitos na interface soro:ficoll foram recuperados e lavados duas vezes com 5 volumes de PBS. As células foram recolocadas em suspensão em meio de Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, Catálogo #400-103) contendo 40 U/mL de IL2 recombinante (R and D Systems, Minneapolis, MN, Catálogo #202-IL (20 μg)) e semeadas em um frasco pré revestido com 1 μg/mL de anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catálogo #555336) e 5 μg/mL de anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea California, Catálogo #IM1376). As células T primárias foram estimuladas durante 3 a 4 dias, depois transferidas a um frasco novo e mantidas em RPMI com 10 % de FBS e 40 U/mL de IL-2.

Células T primárias foram lavadas duas vezes com PBS para remover a IL-2 e recolocadas em suspensão em meio de Yssel a 2 x 10^6 células/mL. 50 μL de suspensão de célula contendo 80 U/mL de IL-2 foram adicionados a cada reservatório de uma placa preta de 96 reservatórios de fundo plano. Para o controle não estimulado, IL-2 foi omitida da última coluna na placa. Compostos foram diluídos em série em sulfóxido de dimetila (DMSO, 99,7 % puro, cultura de célula testada, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catálogo Nenhum. D2650) de 5 mM em diluições de 3 vezes, e depois diluídos 1:250 em meio de Yssel. 50 μL de 2X composto foram adicionados por reservatório em duplicata e as células foram deixadas proliferar durante 72 horas a 37° C.

A proliferação foi medida usando o Ensaio de Viabilidade de Célula Luminescente CellTiter-Glo® (Promega), que determina o número de células viáveis em cultura com base na quantificação da ATP presente, como um indicador de células metabolicamente ativas. O substrato foi descongelado e deixado aproximar-se até a temperatura

ambiente. Depois de misturar o reagente Titer-Glo celular e diluente entre si, 100 µL foram adicionados a cada reservatório. As placas foram misturadas em um agitador orbital durante dois minutos para induzir a lise e incubadas na temperatura ambiente durante um adicional de dez minutos para permitir que o sinal equilibrasse. A detecção foi realizada usando um contador de rótulo múltiplo Wallac Victor2 1420 adquirido da Perkin Elmer, Shelton, CT. A IC_{50} calculada com base nos resultados deste ensaio são fornecidas na TABELA XII.

Exemplo 43

Linhagem Epitelial de A549 Estimulada com IFNγ

Células epiteliais do pulmão A549 supra-regulam a expressão da superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, efeitos do composto on vias de sinalização diferentes podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. IFNγ supra-regula ICAM-1 através da ativação da via de JAK/Stat. Neste exemplo, a supra-regulação de ICAM-1 por IFNγ foi avaliada.

A linhagem de célula de carcinoma epitelial de pulmão A549 originou-se da American Type Culture Collection. Cultura de rotina foi com meios F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, Cat. Nº 10-025-CV) com 10 % de soro bovino fetal, 100 I.U. de penicilina e 100 ng/mL de estreptomicina (meios F12k completos). As células foram incubadas em uma atmosfera umedecida de 5 % de CO_2 a 37° C. Antes do uso no ensaio, células A549 foram lavadas com PBS e tripsinizadas (Mediatech Inc., Cat. Nº 25-052-CI) para suspender as células. A suspensão de célula de tripsina foi neutralizada com meios F12K completos e centrifugada para peletizar as células. A pelota de célula foi recolocada em suspensão em meios F12K completos em uma concentração de 2,0 x 10^5/mL. As células foram semeadas a 20.000 por reservatório, 100 µL de volume

total, em uma placa de cultura de tecido de fundo plano e deixadas aderir durante a noite.

No segundo dia, células A549 foram pré incubadas com um composto de teste de pirimidinodiamina 2,4-substituído ou DMSO (controle) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catálogo Nº D2650) durante 1 hora. As células depois foram estimuladas com IFNγ (75 ng/mL) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat. Nº 300-02) e deixadas incubar durante 24 horas. A faixa de dose de composto de teste final foi de 30 μM a 14 nM em 200 μL de meios F12K contendo 5 % de FBS, 0,3 % de DMSO.

No terceiro dia, os meios celulares foram removidos e as células foram lavadas com 200 μL de PBS (solução salina tamponada com fosfato). Cada reservatório foi tripsinizado para dissociar as células, depois neutralizado por adição de 200 μL de meios F12K completos. As células foram peletizadas e manchadas com um anticorpo ICAM-1 anti-humano de camundongo conjugado a APC (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catálogo #559771) durante 20 minutos a 4° C. As células foram lavadas com tampão de FACS gelado (PBS + 2 % de FBS) e a expressão de ICAM-1 de superfície foi analisada por citometria de fluxo. A detecção foi realizada usando um Citômetro de Fluxo BD LSR I System, adquirido da BD Biosciences of San Jose, California. Eventos foram sincronizados para a dispersão ativa e a média geométrica foi calculada (software CellQuest da Becton-Dickinson versão 3.3, Franklin Lakes, NJ). Médias geométricas foram plotadas contra a concentração do composto para gerar uma curva de resposta de dose. A IC_{50} calculada com base nos resultados deste ensaio são fornecidas na TABELA XII.

Exemplo 44

Ensaio de FACS de ICAM1 de IFNγ de U937

Células monocíticas humanas U937 supra-regulam a

expressão da superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, efeitos do composto em vias de sinalização diferentes podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. IFNγ supra-regula ICAM-1 através da ativação da via de JAK/Stat. Neste exemplo, a supra-regulação de ICAM-1 por IFNγ foi avaliada.

A linhagem de célula monocítica humana U937 foi obtida de ATCC da Rockville Mariland, catálogo número CRL-1593.2, e cultivada em meio RPM1-1640 contendo 10 % (v/v) de FCS. As células U937 foram cultivadas em 10 % de RPMI. As células depois foram plaqueadas em uma concentração de 100.000 células por 160 µL em placas de fundo plano de 96 reservatórios. Os compostos de teste depois foram diluídos como segue: composto de teste a 10 mM foi diluído 1:5 em DMSO (3 µL de composto de teste a 10 mM em 12 µL de DMSO), seguido por uma diluição serial de 1:3 de composto de teste em DMSO (6 µL de compostos de teste diluídos em série em 12 µL de DMSO para fornecer diluições de 3 vezes). Depois 4 µL do composto de teste foram transferidos a 76 µL de 10 % de RPMI resultando em uma solução 10X (composto de teste a 100 µM, 5 % de DMSO). Para reservatórios de controle, 4 µL de DMSO foram diluídos em 76 µL de 10 % de RPMI.

O ensaio foi realizado em duplicata com 8 pontos (8 concentrações de diluição de 3 vezes de 10 µl) e com 4 reservatórios de DMSO apenas (reservatórios de controle) sob condições estimuladas e 4 reservatórios de DMSO apenas sob condições não estimuladas.

A placa de composto diluído foi misturada 2X usando um multimek (Beckman Coulter of Brea, California) e depois 20 µL dos compostos diluídos foram transferidos à placa de 96 reservatórios contendo 160 µL de células, que depois foram misturadas novamente duas vezes em velocidades baixas. As células e compostos depois foram pré

incubados durante 30 minutos a 37° C com 5 % de CO_2.

A mistura de estímulo de 10X foi fabricada preparando-se uma solução a 100 ng/mL de IFNγ humano em 10 % de RPMI. As células e o composto depois foram estimuladas com 20 µL de mistura de estímulo de IFNγ para fornecer uma concentração final de 10 ng/mL de IFNγ, 10 µM de composto de teste, e 0,5 % de DMSO. As células foram mantidas sob condições para estímulo durante 18 a 24 horas a 37° C com 5 % de CO_2.

As células foram transferidas a uma placa de fundo redondo de 96 reservatórios para o manchamento e depois mantida em gelo durante a duração do procedimento de manchamento. As células foram dilatadas a 1000 rpm durante 5 minutos a 4° C, a seguir do qual o sobrenadante foi removido. A seguir da remoção do sobrenadante, 1 µL de anticorpo ICAM-1 anti-humano de camundongo conjugado a APC foi adicionado por 100 µL de tampão de FACS. As células depois foram incubadas em gelo no escuro durante 30 minutos. A seguir da incubação, 150 µL de tampão de FACS foram adicionados e as células foram centrifugadas a 1000 rpm durante 5 minutos a 4° C, a seguir do qual o sobrenadante foi removido. Depois da remoção do sobrenadante, 200 µL de tampão de FACS foi adicionado e as células foram recolocadas em suspensão. Depois da suspensão, as células foram centrifugadas a 1000 rpm durante 5 min a 4° C. O sobrenadante depois foi removido antes da ressuspensão das células em 150 µL de tampão de FACS.

A detecção foi realizada usando um Citrômetro de Fluxo BD LSR I System, adquirido da BD Biosciences of San Jose, California. As células vivas foram sincronizadas para a dispersão ativa e a média geométrica de ICAM-APC foi medida (software CellQuest da Becton-Dickinson versão 3.3, Franklin Lakes, NJ). Tanto a % de células vivas quanto a expressão de ICAM-1 foram analisadas. Os ensaios para os

compostos de teste foram realizados em paralelo com um composto de controle de atividade conhecida. A EC_{50} para o composto de controle é tipicamente de 40 a 100 nM. A IC_{50} calculada com base nos resultados deste ensaio é fornecida na TABELA XII.

TABELA XII

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
I-1	0,36551	9,89222	18,4509	35,3335
I-2	0,53194			
I-3	0,10738	0,98708	9999	
I-4	0,04905	0,17843	4,85721	
I-5	1,64619		29,901	
I-6	0,52212		20,9805	9999
I-7	0,12002	0,50172		
I-8	0,0587	0,1743	9999	0,41
I-9	0,23306	0,48494	15,6334	0,78723
I-10	0,02551	0,09568	6,54622	0,26124
I-11	0,02333	0,03929	17,6237	0,3294
I-12	0,03694	0,05968	3,19514	0,22195
I-13	0,00627	0,00505	1,34069	0,0435
I-14	0,01296	0,01149	0,61167	0,04176
I-15	0,30896	1,18318		4,96519
I-16	0,12424	0,4356	7777	
I-17	0,0487	0,04318	2,34513	0,36534
I-18	0,28251	1,48925	8888	2505,23
I-19	0,50856	1,04177	24,8675	10,0825
I-20	0,03672	0,06619	6,53867	0,33882
I-21	0,09302	0,25767	22,7159	0,8223
I-22	0,23636	0,94439	14,3679	4,43304
I-23	0,03013	0,08823	9999	0,45476
I-24	0,05422	0,29639	9999	1,04466
I-25	0,05582	1,6129	25,3098	8888
I-26	0,03781	0,40073	4,23449	0,42446
I-27	0,06186	0,91443	3,48033	0,53438
I-28	0,06454	0,5598	7777	1,89233
I-29	0,1196	0,50183		
I-30	5,43333	3,57085		
I-31	4,62505			
I-32	0,16136	2,78095	5,49713	1,96749
I-33	0,0965	0,1705	8888	0,89708
I-34	0,06229	0,80566	7777	1,05493
I-35	0,04696	1,1331	8,58425	1,82151
I-36	8,80466	9999		
I-37	0,49851	3,68499		5,73717
I-38	6,44228			
I-39	0,84081			9,32297
I-40	0,30838		31,0382	3345,23
I-41	0,03738		10,15	
I-42	0,02408		8888	
I-43	0,01826	0,18317	36,6502	0,77073

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
I-44	0,05316	0,34166	9999	5,06833
I-45	0,1036	0,83377	17,0422	3,63512
I-46	0,11322	0,40872	9999	0,75129
I-47	0,12011	0,55068		0,75908
I-48	1,40357			
I-49	2,31794	5,55983		
I-50	0,37337			25,1264
I-51	0,26268	2,11715		32,1941
I-52	0,15228	5,30087	9999	68,6571
I-53	0,23595			12,2055
I-54	0,27682			7,15982
I-55	9999			
I-56	0,10355	0,2618	4,97271	0,42424
I-57	0,02161	0,05314	9999	0,13971
I-58	0,00505	0,01925	0,73026	0,06599
I-59	0,00655	0,02487	0,94741	0,05766
I-60	0,10288	2,17439	7,89243	0,84765
I-61	0,04586	0,12299	8888	0,42748
I-62	0,10056	0,37599	3,52859	0,73487
I-63	0,16924	1,31421	34,3138	0,69103
I-64	0,11281	1,87772	5,16607	1,15237
I-65	0,09651	0,04731	8888	0,31629
I-66	0,10306	0,28704	9999	0,68933
I-67	0,03322	0,15663	4,61611	0,23869
I-68	0,18704	0,48243	4,96049	0,91274
I-69	0,11784	1,02837	5,64408	5000,08
I-70	0,06138	0,57305	3,43038	0,384
I-71	0,06178	0,13591	3,26769	0,32803
I-72	0,05239	0,30295	3,30881	0,57377
I-73	0,11976	0,7281	5,55843	1,06264
I-74	0,24475	1,49815	10,7945	1,75731
I-75	0,19865	3,3	7777	3,1
I-76	0,10102	0,19585	5,13601	1,12224
I-77	0,14716	1,61795		
I-78	0,6349	1,2051		
I-79	0,4606	1,0611		
I-80	0,3649	0,4697		
I-81	0,3597	0,9566		
I-82	0,2439	1,3819		
I-83	0,158	1,7561	14,9	
I-84	1,4005			
I-85	0,7913			
I-86	0,9162			
I-87	1,0381			
I-88	1,07518			
I-89	5,49992		9999	
I-90	0,40109	2,19063		6,16341
I-91	2,03142			
I-92	0,16624	0,54302	9999	15,59
I-93	0,26489	1,17393	23,774	11,0701

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
I-94	0,34492	0,56287		5,66845
I-95	0,11825	0,32508	9999	6,3
I-96	0,13177	0,77151	40,8692	3,30063
I-97	0,21244	0,86883	31,0729	27,4081
I-98	0,29451		37,2587	10,9783
I-99	0,06863	0,14752	9999	3,77549
I-100	0,38027		9999	6670,09
I-101	0,32832		51,1576	36,6028
I-102	0,21893	0,21079	43,7663	15,5943
I-103	1,24843		9999	
I-104	1,42542		9999	
I-105	1,1675		9999	
I-106	2,95316			
I-107	1,51103			
I-108	0,14545	0,14758	9999	3,97385
I-109	0,30527	0,20336	25,9633	9,93933
I-110	0,35788	0,25307	20,584	3,92933
I-111	0,89035		9999	
I-112	2,36464		9999	
I-113	0,16466	1,6854	9999	13,5121
I-114	0,44754	6,70638	9999	9999
I-115	0,79259		7777	
I-116	0,27394	0,97166	9999	4455,33
I-117	0,35266	0,30095	36,4268	14,5685
I-118	0,292	0,55723		2,42563
I-119	0,21095	2,43898	9,67128	11,8985
I-120	0,20071	0,27964	19,9754	4,45634
I-121	0,18382	0,63384	14,5419	2,98512
I-122	0,29151	3,5	9999	15,6681
I-123	0,15927	0,22497	12,8283	2,2221
I-124	0,10241	0,34199	10,373	1,33026
I-125	0,53802			
I-126	0,35476	0,60989		7,20132
I-127	0,2333	0,50965		2,5105
I-128	0,87135			
I-129	0,61228			
I-130	0,60114	1,73251		
I-131	0,26226	3,78086		2,99277
I-132	0,35129	0,46431		2,71959
I-133	0,23656	1,34872		9999
I-134	0,17762	0,50998	9999	3,23999
I-135	0,11208	0,10418	3,24251	1,82933
I-136	0,13205	0,19642	8,11382	1,64002
I-137	0,38672	1,09918	9999	29,5795
I-138	0,4607	0,22286	91,4861	9,46799
I-139	0,37466	0,24038	11,5578	3,26019
I-140	0,38751			
I-141	0,1625	0,66903	15,6032	
I-142	0,15485	0,85438	9999	
I-143	1,19256			
I-144	1,00541			

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
I-145	0,54156	0,3493		
I-146	0,36436		7777	9999
I-147	0,07985	0,17442	7777	9999
I-148	0,06117	0,24003	9999	9999
I-149	0,1613	0,19724		14,7293
I-150	0,06569	0,06806	7777	10,5387
I-151	0,06185	0,07829	9999	8888
I-152	0,30174	1,5412		
I-153	0,11405	0,33375	9999	
I-154	0,27631	0,9925	9999	
I-155	0,11775	0,09932	9999	65,0584
I-156	0,06549	0,14151	9999	2,62254
I-157	0,24574	1,8906		9999
I-158	0,2967	0,44535		1,38012
I-159	0,33805	0,53944		1,63449
I-160	0,13042	0,2484		0,92282
I-161	0,31398			2,41123
I-162	0,05105	0,13566	9999	0,59381
I-163	0,17656	0,4391		1,40511
I-164	9999			
I-165	0,24517	0,44644		1,63555
I-166	0,61646			
I-167	0,14175		7777	
I-168	0,15437	1,17511	9999	
I-169	0,0546	0,1373		8888
I-170	0,4507			
I-171	0,11717	0,41497		
I-172	0,04734	0,2771	38,674	1,09663
I-173	0,11513	0,907	9999	15,5343
I-174	0,11681	1,23383	8888	
I-175	0,14696	3,0806	9999	
I-176	0,25875	1,69038		
I-177	8888	0,5		
I-178	0,0235	0,0293		0,11756
I-179	0,02427	0,01178		0,11711
I-180	0,0624	0,02868		0,4558
I-181	0,01301			
I-182	0,18961	1,12876		8888
I-183	0,24913	1,83159		2,27747
I-184	0,48571	2,57372		6,62465
I-185	0,29773			9999
I-186	0,18828	1,08437		3,53394
I-187	2,91228			
I-188	0,0427	0,0642	15,0825	0,50022
I-189	0,13708	0,14331	6,74171	0,50811
I-190	0,14533	0,24207	9,30992	1,5006
I-191	0,13487	0,29228		0,79644
I-192	0,13748	0,15499		0,97787
I-193	0,03822	0,05562	9999	
I-194	0,02858	0,09935	5,02722	
I-195	0,08263	0,12705	9999	9999
I-196	0,12446	0,13926	9999	0,75397

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
I-197	0,13477	0,32885		1,2782
I-198	0,10154	0,46016	9999	0,80536
I-199	0,23967	3,02692		2,68752
I-200	9999			
I-201	9999			
I-202	3,075			
I-203	0,26472	0,68359	5,77164	3,1332
I-204	0,25571	1,6463		3,92821
I-205	0,31543	1,8632	9,4856	3341,09
I-206	0,72572			
I-207	8888			
I-208	1,39961			
I-209	0,58003	4,46766	2,96679	9999
I-210	0,86614			
I-211	1,05253			
I-212	0,75778			
I-213	11,4811			
I-214	0,14442	1,32831		1,30455
I-215	0,97626			
I-216	0,20482	0,49337		1,56836
I-217	0,02498	0,21692	36,591	0,4785
I-218	0,07262	0,11588	3,26785	0,43399
I-219	0,03162	0,12305	7,16246	0,58776
I-220	0,12138	1,06662	7777	8888
I-221	0,34372	2,68161		4,43571
I-222	0,03308	0,58244	9999	0,84
I-223	0,08803	0,62525	9,08836	1,20989
I-224	0,03615	0,19417	11,324	0,4936
I-225	0,69987			
I-226	0,49797			
I-227	1,48242			
I-228	3,80514			
I-229	3,75639			
I-230	0,08426	0,06925	10,477	0,46548
I-231	0,09468	0,29003	9999	8,40421
I-232	1,42979			
I-233	0,14834	0,37693	9999	1,74874
I-234	0,10247	1,00762	8,15676	2,01923
I-235	0,17818	0,4695	9999	2,55555
I-236	1,98037			
I-237	0,14699	2,04005	9999	3,57746
I-238	0,16477	0,45567	9999	1,12717
I-239	0,23965		9999	7,05758
I-240	0,20499	5,25922		8888
I-241	0,26564	0,44243		2,87423
I-242	0,52009			
I-243	0,91747			
I-244	0,28501	1,40668	14,7078	3,11959
I-245	0,20153	1,74332	16,6871	4,1888
I-246	0,10624	0,18232	8,87569	0,87257
I-247	0,225	0,1187	11,115	1,0767

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
I-248	0,38838	0,13774		2,65851
I-249	0,51223			11,0003
I-250	0,67255			
I-251	0,16719	0,15516	34,8518	1,09204
I-252	0,0906	0,55777	74,2104	2,46619
I-253	0,12662	2,56423		
I-254	0,15452	1,91498	8,95614	1,82459
I-255	0,25614	2,86397	39,3342	5,52062
I-256	0,28206	38,2034	9999	15,9307
I-257	0,14527	0,10222	3,07682	0,95888
I-258	0,02798	0,05539	9999	0,3241
I-259	0,02793	0,06575	7,50745	0,3147
I-260	0,09477	0,22271	8,44012	0,98515
I-261	5031,28			
I-262	0,07832	0,16396	3,67509	1,04486
I-263	0,12368	0,06443		0,66548
I-264	0,59917			14,9995
I-265	0,04232	0,0397	4,08382	0,41479
I-266	0,08513	0,20071	9999	0,824
I-267	0,32828	2,01965		5,06578
I-268	0,06074	0,13983	5,0785	0,21895
I-269	0,91657			
I-270	0,77962			
I-271	9999			
I-272	0,78775			
I-273	0,47773	0,19296	12,8791	5,10428
I-274	1,17189			
I-275	0,22313	0,57744	9999	1,9
I-276	0,13508	0,10582	8,0902	0,8217
I-277	0,15065	0,09153	6,91127	1,47355
I-278	0,19343	0,41215	11,0338	2,26901
I-279	0,12274	0,16744	9999	0,9178
I-280	0,14472	0,9783		1,45628
I-281	0,09321	0,09036	9999	0,97459
I-282	0,33926	0,69745		3,10495
I-283	0,51821	0,3617		2,94063
I-284	0,13587	0,42105		1,54787
I-285	0,13257	0,31358		1,485
II-1	0,18176	1,13989		8,32597
II-2	0,24439	1,51926		4,59317
II-3	0,08404	0,91766	11,921	6,50431
II-4	0,31643	2,37109		3,51083
II-5	2,20619			
II-6	0,11067	1,2178		6,38785
II-7	0,14372	0,52156		1,62567
II-8	0,03878	0,56414	9999	
II-9	0,23159	1,31747		2,7171
II-10	0,36923	0,8756		1,39632
II-11	0,10669	0,19762		0,91162
II-12	0,05626	0,40891	5,52004	1,19102
II-13	0,32334			

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
II-14	0,04685	0,57852		
II-15	0,98189	1,10065		
II-16	18,3048	3,71528		
II-17	21,2024	8,20964		
II-18	2,04279	3,30797		
II-19	0,39546	8888		9999
II-20	0,42846	0,96892		11,5294
II-21	0,69755	1,76163		41,7481
II-22	0,85847	7,48812		
III-1	0,15102	0,54475		1,11685
III-2	0,22374	3,43534		6,71592
III-3	0,53624			
III-4	0,01872	0,17102	8,36734	1,71666
III-5	4,9773		9999	
III-6	0,78109		30,674	
III-7	0,0851	0,19544	12,3228	1,08953
III-8	0,13823	0,92083	14,4636	2,2522
III-9	0,21457	1,80396	23,6063	6,98319
III-10	0,22461	0,92188	9999	3,52348
III-11	0,0642	0,04604	2,24405	0,16825
III-12	0,07001	0,10746	3,51838	0,32092
III-13	0,2953	0,70092		
III-14	0,13985	0,05263	3,60147	0,58483
III-15	0,07596	0,10691	4,65521	0,55294
III-16	0,2733	0,34222	7,23576	1,79675
III-17	0,05674	0,1974		0,78205
III-18	0,03659	0,13567		0,54387
III-19	0,07229	0,17392	21,8899	0,05559
III-20	0,04299	0,76298	6,63588	3,33323
III-21	0,0303	0,11378		0,33867
III-22	0,04545	0,07611	8888	0,44428
III-23	0,39727			
III-24	0,25751	1,62056		
III-25	0,27162	1,25963		
III-26	0,16196	0,58276		
III-27	0,05834	0,11898	7777	0,25737
III-28	3,74795	17,4221		
III-29	3,63333	12,3622	9999	
III-30	0,06455	0,31911		9999
III-31	0,09536	0,32762		1,70465
III-32	4,40366	3,31651	9999	
III-33	1,68071	0,85213		
III-34	0,47276	0,38085		
III-35	1,0814			
III-36	0,3944	0,3819		
III-37	0,2997			0,834
III-38	0,1976	1,127		
III-39	0,1171	0,1297	4,15	1,435
III-40	0,1341	0,2286		1,116
III-41	1,0134			
III-42	0,2936	0,6406		
III-43	0,2705	0,8975		

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
III-44	1,43012			
III-45	0,29277	0,38431		
III-46	0,21144	1,05234		
III-47	0,21084	0,36642		9999
III-48	0,20373	0,21773		9999
III-49	0,17801			
III-50	0,30572	1,96867		
III-51	1,00749			
III-52	0,18299	1,20459		
III-53	0,0977	0,28629		1,13155
III-54	0,13522	0,13989	9999	1,59326
III-55	0,14436	0,97312		
III-56	0,19581	0,49929		
III-57	0,05356	0,16996	55,5368	0,83776
III-58	0,15671	1,25684		
III-59	0,14965	0,45792		
III-60	0,13462	0,17751	25,5295	1,01469
III-61	0,25873	1,08295		
III-62	0,1715	0,699		
III-63	0,3153	1,8768		
III-64	0,4473	5,9565		
III-65	0,209	0,9359		
III-66	0,14152	1,15034		0,96668
III-67	0,34745			3,05467
III-68	3,23069			
III-69	3,31825			
III-70	0,06446	0,16921	9999	1,64984
III-71	0,09785	0,36848	8,25586	1,70255
III-72	1,95167			
III-73	0,13087	0,43435		
III-74	0,09524	0,17541	9999	0,93514
III-75	0,16969	0,22009	10,0944	1,77125
III-76	0,1042	0,1348		0,447
III-77	0,1774	0,2095		0,681
III-78	0,2754	0,2041	7777	22,9
III-79	0,16853	0,96749		
III-80	3,15582	0,84435		
III-81	0,18003	0,20392	48,3461	3,42825
III-82	0,12695	0,15998	24,1674	2,27381
III-83	0,09874	0,09622	9999	1,35976
III-84	0,4428	1,8956		
III-85	0,07272	0,12242	9999	3,62044
III-86	0,0976	0,09394	9999	6,44528
III-87	0,14099	0,14172	76,2393	2,94666
III-88	0,14065	0,16557	10,6231	2,03999
III-89	0,11498			
III-90	0,35751	0,46822		2,6323
III-91	0,14274	0,46742		
III-92	0,32272	1,89757		
III-93	0,17308	0,81891		
III-94	0,16161	0,71606		
III-95	0,1494	0,37003		29,7109

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
III-96	3,32588	2,18995		
III-97	0,27887	1,02568		
III-98	0,11654	0,45747		
III-99	1,03465	2,17142		
III-100	0,16233	0,19656		1,9107
III-101	0,2401	0,4464		
III-102	0,30171	0,48559		
III-103	0,23001	1,05998		2,42638
III-104	0,24173	1,19132		2,1621
III-105	1,27754			
III-106	0,04277	0,07508	5,89649	0,49188
III-107	0,21914	0,5404		1,52384
III-108	0,18343	1,21503		1,50897
III-109	0,14312	0,25198		0,53111
III-110	0,24698	0,99788		13,5631
III-111	0,32121	0,92557		5,34359
III-112	2,47605			
III-113	1,0305			0,345
III-114	2,6833			
III-115	1,6524			
III-116	0,19663	3,94714	7777	
III-117	0,39696			
III-118	0,62434	2,29421		
III-119	1,29867			
III-120	0,65536	0,5542		
III-121	0,57495	1,0202		
III-122	0,53873			
III-123	0,17252	1,38789		
III-124	0,29523			
III-125	0,8356			
III-126	0,1972	0,4701		
III-127	0,1982	0,6123		
III-128	0,14513	0,13942	28,0649	1,43941
III-129	0,17355	0,1799	31,2977	1,187
IV-1	0,07356	0,28652		0,27169
IV-2	0,08002	0,36242		0,70488
IV-3	0,09325			
IV-4	0,15095	0,3032		2,42396
IV-5	0,09767	0,11589	16,0697	0,50367
IV-6	0,10292	0,13159		0,88048
IV-7	0,11241	0,20304		1,23784
IV-8	0,16592	0,62672		
IV-9	0,19023	1		
IV-10	0,13472	0,71395		
IV-11	0,3672			
IV-12	0,25666	1,21823		
V-1	2,00456	9,77279		9999
V-2	1,17796			
V-3	0,66409			13,7306
V-4	0,10843	1,53933	9,24355	
V-5	0,69624			

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
V-6	0,02185	0,07083	7777	0,57206
V-7	0,05877	0,12703	5,00173	0,82053
V-8	0,02908	0,22532	5,20729	0,61971
V-9	1,11064			
V-10	0,26102	8,26777		2,69871
V-11	0,0698	0,79519	8888	1,41593
V-12	0,18817	0,95693	54,0071	3,03787
V-13	0,05289	0,46847	6,86738	1,19717
V-14	0,19711	2,59168		6,84803
V-15	0,17289	9,30756		8888
V-16	8,3722			
VI-1	0,20474			
VI-2	0,08925	3,57169		9999
VI-3	0,20565	8,79279	9999	9999
VI-4	0,02107	0,2312	9999	9999
VI-5	0,04047	0,71837	8888	1,3851
VI-6	0,03747	1,44938	14,9708	7,70441
VI-7	0,76592			
VI-8	2,28135			
VI-9	0,05327	0,94453	9,95895	14,5216
VI-10	0,22022	2,39519	24,9026	9999
VI-11	0,25923	4,61735	47,0634	7,13718
VI-12	0,14575	1,3099	9999	8888
VI-13	0,09654	1,34867	8,2263	1,3926
VI-14	0,41325		7777	9,26616
VI-15	0,045	0,46887		0,76722
VI-16	0,25935	3,91458		8888
VI-17	0,04344	0,2436	6,42231	0,45391
VI-18	0,25733	4,36513		6,06278
VI-19	1,02551			
VI-20	0,72602			
VI-21	11,321			
VI-22	0,66268			
VI-23	0,59672			
VI-24	8,61565			
VI-25	9,91092			
VI-26	0,04444	0,0289	1,70264	0,257
VI-27	0,07613		3,7609	0,5446
VI-28	0,75443			
VI-29	0,04982	0,36201		8888
VI-30	0,01324	0,1702		9999
VI-31	18,2541			
VI-32	0,33323	1,65819		
VI-33	0,27207	0,66049		
VI-34	0,1567	0,8386		
VI-35	0,1583	1,2589		
VI-36	0,3743	4,4975		
VI-37	0,0692	1,0785	12,4	
VI-38	0,4143	2,0675		
VI-39	0,401	3,139		
VI-40	0,2883	1,2369		

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
VI-41	0,3425	6,2401		
VI-42	0,4515	6,1678		
VI-43	0,7393	6,1404		
VI-44	0,4293	7,3093		
VI-45	0,1081	1,3279	10,53	
VI-46	0,1435	1,2558		
VI-47	0,0828	0,2589	9999	0,596
VI-48	0,3153	2,2429		
VI-49	0,26786	1,26457		2,09896
VI-50	0,21701	0,94365		1,87806
VI-51	0,15225	0,54688	9999	2,13363
VI-52	0,16844	0,16223	5,91841	1,73898
VI-53	0,05631	0,18115	11,3381	0,56491
VI-54	0,14667	0,96651	31,0319	1,61592
VI-55	0,12204	0,62467		1,36955
VI-56	9,6557			
VI-57	0,20172	1,18287		
VI-58	0,16427	0,72381	9999	
VI-59	0,07598	0,33972	4,98157	
VI-60	0,08692	0,18673	3,84551	0,40964
VI-61	0,09897	0,18455	3,11335	0,36684
VI-62	3,9717			
VI-63	0,15987	0,36325		1,74329
VI-64	5,80304			
VI-65	0,09062	0,20944	4,12861	0,9643
VI-66	6,0949			
VI-67	0,14725	0,7175		
VI-68	0,1016	0,74156	26,8087	1,80963
VI-69	0,19376	1,34478	18,7049	
VI-70	0,07056	0,31112	8888	0,65688
VI-71	1,07371			
VI-72	0,45477			
VI-73	0,25111	2,01413		
VI-74	0,09458	0,34829	9999	3,85373
VI-75	0,90444	0,92854		
VI-76	0,54911	0,78345		
VI-77	9999	43,2745		
VI-78	0,16137			
VI-79	0,096			
VI-80	0,3601			
VI-81	3,1748			
VI-82	0,21184	1,63499	8888	
VI-83	0,11255	0,29326	7,29592	0,53506
VI-84	0,13247	0,51438	4,58337	
VI-85	0,12862	0,76235	24,7027	
VI-86	0,1531	0,17808	4,43831	0,48745
VI-87	0,5411	1,24269		
VI-88	0,21559	1,18558	24,6776	
VI-89	0,13188	0,17139	5,75508	2,04395
VI-90	1,075	3,9664		
VI-91	0,22118	1,23424	9999	

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
VI-92	0,0835	0,10732	12,9834	1,1583
VI-93	0,10988	0,5602		
VI-94	0,9442			
VI-95	1,0032			
VI-96	0,80335			
VI-97	3,00715			
VI-98	0,13555	0,9859	9999	9999
VI-99	0,06845	0,6166	9999	9999
VI-100	0,32107	0,07427	9,1817	4,89859
VI-101	0,91914			
VI-102	0,18285	0,13496	14,7259	2,7967
VI-103	3,07902			
VI-104	1,98452			
VI-105	10,2998			
VI-106	0,06219	1,19886	9999	9999
VI-107	0,15912	0,07409	8888	0,85644
VI-108	9999			
VI-109	0,13553	2,86926	7777	9999
VI-110	0,08364	0,34532	9999	5,46321
VI-111	0,31375	1,09272		3,43245
VI-112	0,15223	0,77009		1,25566
VI-113	0,6995			
VI-114	0,2095	2,2419	9999	33,19
VI-115	0,8899			
VI-116	0,0311	0,1742	8,101	0,673
VII-1	6,653			
VII-2	36,2228			
VII-3	14,0844	16,5455		
VII-4	2,49292	9999		
VII-5	4,12527			
VII-6	0,10208	1,99812	23,4363	3,6535
VII-7	0,50186	3,91608		9999
VII-8	0,39911	8,63335	7777	7777
VII-9	0,24627	2,71965	17,0751	5,34695
VII-10	0,86258			
VII-11	0,60232			
VII-12	0,60208	6,68655		31,7728
VII-13	0,13967	0,38047	7777	1,28577
VII-14	0,10259	0,17683	9,92695	0,87716
VII-15	0,06662	0,12058	13,1417	0,56816
VII-16	0,27544	1,07422		24,3537
VII-17	0,35301	2,09765		6,96416
VII-18	0,22688	0,83852		1,29055
VII-19	0,08753	0,51424	12,53	1,25627
VII-20	0,28603	0,69758		
VII-21	0,54792			
VII-22	0,1114	0,1276	9999	0,84875
VII-23	0,12929	0,16124	61,259	0,59644
VII-24	0,62303			
VII-25	0,21695			
VII-26	0,54544	1,20006		9,26107

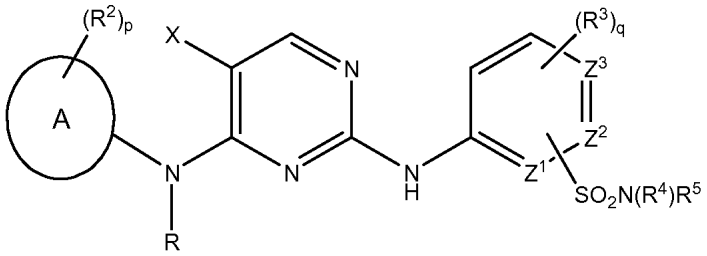
Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
VII-27	0,41342	2,05177		6,2489
VII-28	0,0367	0,70906	16,5843	8888
VII-29	0,0476	1,46279	30,5071	38,4779
VII-30	0,0358	0,02682	8,91572	0,70135
VII-31	0,12467	0,17419	9999	7,27828
VII-32	0,1071	0,0321	8888	2,057
VII-33	0,02891	0,01839		
VII-34	0,04504	0,02248		
VII-35	0,0448	0,0461	8888	0,245
VII-36	0,02945	0,11909	82,8107	1,08605
VII-37	0,02814			
VII-38	0,06234	0,41674		
VII-39	0,77157	0,91901		
VII-40	0,23602	6,48486	9999	
VII-41	0,04694	0,26426	9999	9999
VII-42	0,6688	7,28447		45,547
VII-43	0,60291			9999
VII-44	0,03299	0,54552	9,12322	1,22643
VII-45	0,04385	0,28169	4,03246	0,47741
VII-46	0,96115			
VII-47	2,67352			
VII-48	0,03083	0,3365	9999	0,66
VII-49	0,03778	0,05493	3,06481	0,57652
VII-50	0,34963	0,85602	4,41963	5,0643
VII-51	0,54109	1,79232		9999
VII-52	47,0815			
VII-53	0,16792	0,48379	5,46124	
VII-54	0,29487	0,59608		64,6261
VII-55	0,18411	0,59857		1,66866
VII-56	0,18495	1,28469		1,92946
VII-57	0,10717	0,8182	10,6982	0,73524
VII-58	0,13577	0,26518		1,09844
VII-59	0,83147	2,98692		
VII-60	0,06501	0,15195	2,60397	0,56965
VII-61	3333,23	0,14031	2,69156	0,35591
VII-62	0,10412	0,14422	9999	0,49561
VII-63	0,23311	0,30064		6,02744
VII-64	0,36258	3,8097		
VII-65	0,38533	3,05525		
VII-66	0,36866	2,87032		
VII-67	0,31467	0,76791		
VII-68	0,81157	1,30092		
VII-69	0,07673	0,69583	7,50321	0,98982
VII-70	0,06542	0,37513	6,47721	2,76015
VII-71	0,14944	0,56875	5,47023	
VII-72	0,08484	0,41516	9,93038	1,18433
VII-73	6,08963	4444,5		
VII-74	4,56128	8888		
VII-75	0,54401			
VII-76	0,67316			

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
VII-77	0,12407	1,78366		3,53562
VII-78	0,08583	0,6825	9999	8888
VII-79	0,20627	3,20167		7777
VII-80	2,03294			
VII-81	3,07323			
VII-82	0,3126	1,07552		8888
VII-83	0,0775	0,93655		9999
VIII-1	1,58839			
VIII-2	0,1777	0,40901		8,54969
VIII-3	0,15335	1,84224		10,0847
IX-1	0,08928	0,58079	4,88106	1,13251
IX-2	0,0795	0,28213	8888	1,76728
IX-3	0,11457			
IX-4	0,12037			
IX-5	0,02962	0,07382	6,09872	1,84617
IX-6	0,08403	0,53531	36,7836	8888
IX-7	0,10867	0,7509	9999	4,73418
IX-8	0,04643	0,12398	5,24218	0,54254
IX-9	8,87638	5016,37		
IX-10	6,40728			
IX-11	0,1146	0,21538	7777	2,23698
IX-12	0,09731	0,11725	7777	3,47525
IX-13	0,13847	0,43042	30,2755	1,84616
IX-14	0,05744	0,65645	3,37992	1,08814
IX-15	0,21708	0,15678	7777	5,36404
IX-16	0,20966	0,22281	7777	2,50539
IX-17	0,1084	0,8151	21,95	1,98
IX-18	0,1684	2,4	55,18	6,659
IX-19	0,1179	1,5963		3,368
IX-20	0,12232	1,79208		2,89558
IX-21	0,2709	2,7359		
IX-22	0,2953	1,59		
IX-23	9,57788			
IX-24	6,33149	38,3916		
IX-25	6,3071			
IX-26	9999			
IX-27	1,37969	7,62931		
IX-28	1,66076	10,0529		
IX-29	3,45769			
IX-30	1,93529	6,79992		
IX-31	1,4025			
IX-32	9999		9999	
IX-33	0,52102			
IX-34	0,58245	0,57557		3,95135
IX-35	0,45471	0,8665	9999	2,09598
IX-36	1,03601		9999	
IX-37	3,70466			
IX-38	2,31392			
IX-39	1,39641			
IX-40	9999		9999	

Composto	Exemplo 41	Exemplo 42	Exemplo 43	Exemplo 44
IX-41	0,13318	6,25787	9999	
IX-42	0,29236	2,17331	9999	
IX-43	0,52347	2,80149		
IX-44	0,22324	0,78907	8,16963	2,93981
IX-45	3,615			
IX-46	0,07388	1,38897	7777	
IX-47	0,22282	2,38854		
IX-48	0,25834	2,62415	9,56437	
IX-49	0,0965	61,8954	9999	
IX-50	0,17891	9999		
IX-51	0,23983	9999		
IX-52	0,11677			
IX-53	0,24002			
IX-54	0,17434	2,47371	9999	
X-1	8,24549			
X-2	1,84451			
X-3	0,34839	1,09444	4,97666	1,3837

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula III:



III

em que:

X é selecionado do grupo que consiste de metil e fluoro;

R é hidrogênio;

anel A é fenila;

p é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^2 independentemente é selecionado do grupo que consiste de C_1-C_{10}alquila, C_1-C_{10}alquila substituída, alcóxi, alcóxi substituído e halo;

cada Z^1, Z^2, e Z^3 é carbono;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste de C_1-C_{10}alquila, C_1-C_{10}alquila substituída, alcóxi, alcóxi substituído;

R^4 e R^5 independentemente são selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, C_1-C_{10}alquila, C_1-C_{10}alquila substituída e acila, ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a estes, formam um grupo C_1-C_{10}heterocíclico incluindo 1-4 heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre ou C_1-C_{10}heterocíclico substituído incluindo 1-4 heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

$-SO_2NR^4R^5$ é *meta* ao grupo amino na posição 2 da pirimidina;

em que:

"alquila substituída" refere-se a um grupo alquila tendo de 1 a 5 hidrogênios substituídos por substituintes selecionados do grupo consistindo de alcoxi, acila, acilamina, aciloxi, amina, aminocarbonila, aminocarbonilamina, aminocarboniloxi, aminossulfonila, aminossulfonilamina, C_6arila, carboxila, carboxil éster, ciano, C_2-C_6 alcinila, halo, hidroxi, heteroarila selecionado dentre piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridizinila, triazina, pirrolila, indolila, tiofenila e furanila;

"alcoxi" refere-se aos grupos -O-C_1-C_{10}alquila

“alcoxi substituída" refere-se aos grupos -O- (C_1-C_{10}alquila substituída);

"acila" refere-se aos grupos H-C(O)-, C_1C_{10}alquila-C(O)-, C_2-C_6alcenila-C(O)-;

"acilamino" refere-se aos grupos -NR^{20}C(O)C_1-C_{10}alquila, -NR^{20}C(O)C_3-C_{10}cicloalquila, --NR^{20}C(O)C_3-C_{10}cicloalcenila, -NR^{20}C(O)C_2-C_6alcenila;

"aciloxi" refere-se aos grupos alquil-C_1-C_{10}-C(O)O-, C_2-C_6alquenila-C(O)O-;

"amino" refere-se ao grupo -NH_2;

"aminocarbonila" refere-se ao grupo -C(O)-NH_2;

"aminocarboniloxi" refere-se ao grupo -O-C(O)$NR^{21}R^{22}$;

"aminocarbonilamina" refere-se ao grupo -NR^{20}C(O)$NR^{21}R^{22}$;

"aminossulfonila" refere-se ao grupo -$SO_2NR^{21}R^{22}$;

"aminossulfonilamina" refere-se ao grupo -NR^{20}-$SO_2NR^{21}R^{22}$;

"carboxil éster" refere-se aos grupos -C(O)O-C_1-C_{10}alquila;

R^{20} é hidrogênio ou C_1-C_{10}alquila;

R^{21} e R^{22} são independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_{10}alquila, C_2-C_6alcenila, ou R^{21} e R^{22} são

opcionalmente ligados em conjunto com o nitrogênio neles ligado para formar um grupo heteroclico possuindo de 1 a 10 átomos de carbono, 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente mais um heteroátomo selecionado do grupo consistindo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio; e

"heterociclila substituída" refere-se a um grupo heterociclila que é substituída com 1 a 5 substituintes C_1-C_{10}alquilo;

contanto que:

se p=2 e cada R^2 for metoxi, halo, tri-halometil ou tri-halometoxi, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e uma metila; e

se p=1 e R^2 for cloro, então R^4 e R^5 não são um hidrogênio e uma metila;

ou que é um composto selecionado do grupo que consiste em:

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-

metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-

metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Allilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Allilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-benzil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N4-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonilmetil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-

pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Acetamidosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N2-(3-Acetamidosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-

[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-{3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-{3-[N-N-Di-[(5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-{3-[(N-5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(5-N,N-Dietilaminosulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(2-N ,N -Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltizol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-trifluorometilfenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-

iloxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-N -(metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N-4-[4(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-{4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-

(metilaminocarboniloxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metyoxifenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2, 4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro- N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil]-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-

dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilhenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmety)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

(R/S)-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetileno-benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N-2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N-2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

(4R)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina) ou (4S)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina);

5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacchrin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxide-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidinadiamina.

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(N-Acetil)aminosulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-

trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilaminocarboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N4-{4-[2-(Dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[bis(prop-2-inil)amino]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimdinediamina;

N2,N4-Bis-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-

pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-benzil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metoxipirid-5-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-dihidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(chroman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

5-Amino-N2-(3-amionsulfonilfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurane-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-

piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidinadiamina;

(1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

(1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidinadiamina.

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Acetiltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-

cianoacetil)-pirrolidin-4-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofene-2-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofene-2-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofene-2-il)-2,4-pirimidinadiamina; e

5-Fluoro-N2-[3-N -(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina.

2. Composo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina.

3. Composo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinediamina;

N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(4-cianometileneoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometileneoxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometileneoxi-

3-fluorofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometileneoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometileneoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometileneoxifenil)-5-trimetilsililacetilene-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometileneoxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N4-(4-Cianometileneoxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometileneoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometileneoxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutyrilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N2-(3-Acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometileneoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N4-(4-Cianometileneoxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutyrilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N4-(4-Cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-

metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-

aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(2-N,N -Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)metoxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Amino-4-metilsulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)metoxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-N -(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-N -(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Metil-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-

N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metilenotiofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal cloridrato de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-4-[(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-(3-morfolinosulfonilfenil)-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(4-

metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)- 2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-{4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-{4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-benzilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de 5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil)]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal cloridrato de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Cloridrato de 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Dicloridrato de 5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-

triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilenooxifenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

Sal ácido p-Toluenosulfonico de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal ácido Metanosulfonico N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-

metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroximetilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-vinilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(but-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-propionilaminosulfonil-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(2-propil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N4-{4-[2-(Dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-{[4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil)]fenil}- N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-N4-[4-(prop-

2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

Sal de sódio de N4-[4-(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3,4-diclorofenil)-N4-metil-5-fluoro-N2-[3-(N,N-dietil)aminosulfonil-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimdinediamina;

N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina.

6. Composto caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-

metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometoxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-

dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Allilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

5-fluoro-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil-N4-(4-

trifluorometoxi-3-clorofenil)- 2,4-pirimidinadiamina;

5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)- N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinesulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metilthizol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metilthiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-

etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmety)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina racêmica;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

(R/S)-N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibenzil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(N-metil)aminosulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil) fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-thiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(chroman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-

benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinosulfonilfenil)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-N-tert-butoxicarbonilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro- 2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazine-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazine-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperadine)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1-metil-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-

4-piperazinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-thiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-thiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N4-(4-Acetilthiometilcarbonilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il]fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina;

N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-thiofeno-2-il)-2,4-pirimidinadiamina;

6-carbonilmetoxi-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonil-6-metoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina;

6-carbonilmetoxi-(3-N,N-dietilaminosulfonil-6-metoxifenil)-N4-[3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidinadiamina; e

N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilindol-6-ilmetileno)-2,4-pirimidinadiamina.

7. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 e pelo menos um excipiente, diluente, conservante ou estabilizador farmaceuticamente aceitável, ou suas misturas.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de o composto ser N2-(3-aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o composto é 5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidinadiamina.

10. Método de inibir uma atividade de uma JAK quinase,

caracterizado pelo fato de que compreende contatar *in vitro* uma JAK quinase com uma quantidade de um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK quinase em que o composto é selecionado dentre os compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 6.

11. Método de inibir uma cascata de transdução de sinal em que a JAK3 quinase desempenha um papel, caracterizado pelo fato de que compreende contatar *in vitro* uma célula que expressa um receptor envolvido na dita cascata de sinalização com um composto, em que o composto é seleccionado a partir dos compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método de tratamento de uma doença autoimune mediada por células T, ou tratamento ou prevenção de rejeição de transplante de aloenxertos num receptor de transplante, ou tratamento ou prevenção de uma reação de hipersensibilidade de Tipo IV compreendendo a administração a um doente que sofre de uma doença autoimune ou ao referido receptor de transplante ou a um doente que sofra de uma reação de hipersensibilidade de Tipo IV, uma quantidade de um composto eficaz para tratar a referida doença autoimune, tratar ou prevenir a referida rejeição de transplante ou tratar ou prevenir a referida reação de hipersensibilidade do tipo IV.

13. Composto para uso num método de tratamento de uma doença autoimune mediada por células T de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é administrado em combinação com, ou adjuvante a, um composto que inibe a Syk quinase com uma IC50 no intervalo de pelo menos 10 μM.

14. Composto para uso em um método de tratamento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxertos, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que dita a rejeição é uma rejeição

aguda a aloenxertos.

15. Composto para uso em um método de tratamento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxertos, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a rejeição é rejeição crônica de aloenxertos.

16. Composto para uso no tratamento ou prevenção da rejeição de transplante alotransplante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o transplante de aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado e um pulmão.

17. Composto para uso no tratamento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxertos de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado em combinação com, ou em conjunto com, outro imunossupressor.

18. Composto para uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o imunossupressor é selecionado de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, um inibidor de IMPDH, micofenolato, micofanolato mofetil, um anticorpo anti-célula T e OKT3.

19. Composto para uso em um método de tratamento ou prevenção de uma reação de hipersensibilidade de Tipo IV de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido método é praticado profilaticamente.