(11) Número de Publicação: **PT 1761505 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 239/48 (2011.01) ***C07D 409/12*** (2011.01)
C07D 401/12 (2011.01) ***C07D 405/12*** (2011.01)
C07D 403/12 (2011.01) ***A61K 31/505*** (2011.01)
A61K 31/506 (2011.01) ***C07D 251/48*** (2011.01)
A61P 35/00 (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2005.06.23**

(30) Prioridade(s): **2004.06.24 US 582425 P**
2005.06.16 GB 0512324

(43) Data de publicação do pedido: **2007.03.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.08.17**
208/2011

(73) Titular(es):
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL **CH**
IRM LLC **BM**

(72) Inventor(es):
MARC LANG, DR. **FR**
GUIDO BOLD **CH**
VITO GUAGNANO **CH**
WERNER BREITENSTEIN **CH**
PASCAL FURET **FR**

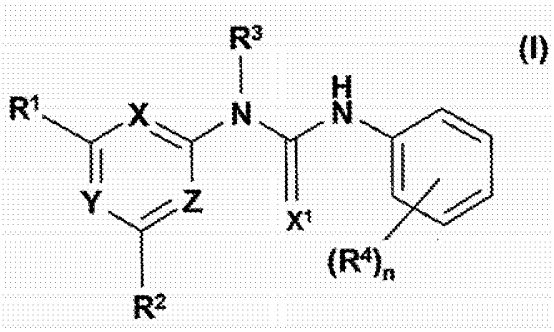
(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRIMIDINA-UREIA COMO INIBIDORES DE CINASE**

(57) Resumo:
A INVENÇÃO DIZ RESPEITO A COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE OS SUBSTITUINTES X1, R1, R2, R3 E R4 TÊM OS SIGNIFICADOS CONFORME ESTABELECIDOS E EXPLICADOS NA DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO, A PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM OS MESMOS, O SEU USO FACULTATIVAMENTE EM COMBINAÇÃO COM UM OU MAIS OUTROS COMPOSTOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS PARA A TERAPIA DE UMA DOENÇA QUE RESPONDE A UMA INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE PROTEÍNA-CINASE, E UM MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA TAL DOENÇA.

RESUMO

"DERIVADOS DE PIRIMIDINA-UREIA COMO INIBIDORES DE CINASE"



A invenção diz respeito a compostos de fórmula (I) em que os substituintes X^1, R^1, R^2, R^3 e R^4 têm os significados conforme estabelecidos e explicados na descrição da invenção, a processos para a preparação destes compostos, composições farmacêuticas que contêm os mesmos, o seu uso facultativamente em combinação com um ou mais outros compostos farmaceuticamente ativos para a terapia de uma doença que responde a uma inibição da atividade de proteína-cinase, e um método para o tratamento de uma tal doença.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIRIMIDINA-UREIA COMO INIBIDORES DE CINASE"

A invenção diz respeito a novos compostos, formulações, métodos e usos. Mais particularmente, ela diz respeito a compostos, que podem ser descritos como heteroaril-aril-ureias, úteis para o tratamento de doenças dependentes de proteína-cinase, ou para o fabrico de composições farmacêuticas para uso no tratamento das referidas doenças. A invenção diz ainda respeito a métodos de uso de tais compostos no tratamento das referidas doenças, preparações farmacêuticas compreendendo hetero-aril-aril-ureias, e processos para o fabrico de heteroaril-aril-ureias. A invenção diz respeito a outro assunto sujeito conforme revelado abaixo.

ANTECEDENTES

As proteína-cinases (PKs) são enzimas que catalisam a fosforilação de resíduos específicos de serina, treonina ou tirosina em proteínas celulares. Estas modificações pós-translacionais de proteínas substratos atuam como interruptor molecular regulando a proliferação, ativação e/ou diferenciação celular. A atividade de PK aberrante ou excessiva tem sido observada em muitos estados de doença incluindo desordens proliferativas benignas e

malignas. Em muitos casos, tem sido possível tratar doenças *in vitro* e em muitos casos *in vivo*, tal como desordens proliferativas, fazendo uso de inibidores de PK.

As cinases caem largamente em dois grupos, aquelas específicas para a fosforilação da serina e treonina, e aquelas específicas para a fosforilação da tirosina. Algumas cinases, referidas como cinases de "especificidade dual", são capazes de fosforilar resíduos de tirosina bem como de serina/treonina.

As proteína-cinases também podem ser caraterizadas pela sua localização no interior da célula. Algumas cinases são proteínas recetoras transmembrana capazes de ligação de ligandos externos à membrana celular. A ligação de ligandos altera a atividade catalítica da proteína-cinase recetora. Outras são proteínas não recetoras a que falta um domínio de transmembrana e ainda outras são ectocinases que têm um domínio catalítico na porção extracelular (ecto) de uma proteína transmembrana ou que são segregadas como proteínas extracelulares solúveis.

Muitas cinases estão envolvidas em cascatas reguladoras onde os seus substratos podem incluir outras cinases cujas atividades são reguladas pelo deu estado de fosforilação. Assim, a atividade de um efetor a jusante é modulada por fosforilação resultando da ativação do caminho.

As proteínas tirosina-cinases recetoras (RPTKs) são uma subclasse de recetores proteína transmembrana de passo dotadas com atividade intrínseca de tirosina-cinase estimulável por ligando. A atividade de RPTK é apertadamente controlada. Quando mutadas ou alteradas estruturalmente, as RPTKs podem tornar-se oncoproteínas potentes, causando transformação celular. Em princípio, para todas as RPTKs envolvidas no cancro, a desregulação oncogénica resulta do alívio ou da perturbação de um ou vários dos mecanismos de autocontrolo que asseguram a repressão normal de domínios catalítico. Mais de metade das RPTKs conhecidas foram repetidamente encontradas em formas quer mutadas quer sobreexpressas associadas com malignidades humanas (incluindo casos esporádicos; Blume-Jensen *et al.*, *Nature* **411** (2001) 355-365).

A sobreexpressão de RPTK conduz à ativação constitutiva de cinase pelo aumento da concentração de dímeros. Exemplos são Neu/ErbB2 e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), os quais são muitas vezes amplificados nos carcinomas da mama e pulmão e os fatores de crescimento de fibroblasto (FGFR) associados com desordens esqueléticas e proliferativas (Blume-Jensen *et al.*, 2001).

A angiogénese é o mecanismo pelo qual novos capilares são formados a partir de vasos existentes. Quando requerido, o sistema vascular tem o potencial para gerar novas redes capilares de maneira a manter o funcionamento

adequado de tecidos e órgãos. No adulto, contudo, a angiogénese é razoavelmente limitada, ocorrendo apenas no processo de cura de ferida e neovascularização do endométrio durante a menstruação. Ver Merenmies *et al.*, Cell Growth & Differentiation, **8** (1997) 3-10. Por outro lado, a angiogénese não querida é um carimbo de várias doenças, tal como retinopatias, psoríase, artrite reumatoide, degeneração macular relacionada com a idade (DMI) e cancro (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, **1** (1995) 27-31. As proteína-cinases que têm sido mostradas como estando envolvidas no processo angiogénico incluem três membros da família da tirosina-cinase recetora do fator de crescimento: VEGF-R2 (recetor do fator de crescimento endotelial vascular 2, também conhecido como KDR (recetor do domínio de inserção de cinase) e como FLK-1); FGF-R (recetor do fator de crescimento de fibroblasto); e TEK (também conhecido como Tie-2).

TEK (também conhecida como Tie-2) é uma tirosina-cinase recetora expressa apenas em células endoteliais que foram mostradas a desempenhar um papel na angiogénese. A ligação do fator angiopoietina-1 resulta na autofosforilação do domínio de cinase de TEK e resulta num processo de transdução de sinal que aparece a mediar a interação de células endoteliais com células de suporte peri-endoteliais, facilitando desta maneira a maturação de vasos sanguíneos recentemente formados. O fator angiopoietina-2, por outro lado, aparece a antagonizar a ação de angiopoietina-1 na TEK e interrompe a angiogénese. Maisonpierre *et al.*, *Science*, **277** (1997) 55-60.

A administração de Ad-ExTek, um domínio extracelular de Tie-2 expresso adenoviral solúvel, inibiu a metástase de tumor quando entregue no momento da excisão cirúrgica de tumores primários num modelo de rato clinicamente relevante (Lin *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, **95** (1998) 8829-8834). A inibição da função de Tie-2 por ExTek pode ser uma consequência de sequestração do ligando de angiopoietina e/ou heterodimerização com o recetor de Tie-2 nativo. Este estudo demonstra que a interrupção de caminhos de sinalização de Tie-2, primeiro, pode ser bem tolerada em organismos saudáveis e, segundo, pode proporcionar benefício terapêutico.

O Cromossoma Filadélfia é um carimbo para a leucemia mieloide crónica (LMC) e carrega um gene híbrido que contém exões N-terminal do gene bcr e a maior parte C-terminal (exões 2-11) do gene c-abl. O produto gene é uma proteína de 210 kD (p210 Bcr-Abl). A parte Abl da proteína Bcr-Abl contém a abl-tirosina-cinase a qual é apertadamente regulada na c-abl tipo selvagem, mas constitutivamente ativada na proteína de fusão Bcr-Ab. Esta tirosina-cinase desregulada interage com múltiplos caminhos de sinalização celulares conduzindo a transformação e proliferação desreguladas das células (Lugo *et al.*, *Science*, **247** (1990) 1079).

Formas mutantes da proteína Bcr-Abl foram também identificadas. Uma revisão detalhada das formas mutantes de

Bcr-Abl foi publicada (Cowan-Jones *et al.*, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **4** (2004) 285-299).

EphB4 (também chamada HTK) e seu ligando ephrinB2 (HTKL) têm papéis críticos no estabelecimento e determinação de redes vasculares. No epitélio venoso, EphB4 é expressa especificamente, ainda que, durante os estádios iniciais do desenvolvimento vascular, ephrinB2 seja especificamente e reciprocamente expressa em células endoteliais arteriais. Os genes disfuncionais levam à letalidade embrionária em ratos, e os embriões mostram defeitos idênticos na formação de conexões capilares no caso de ambas ephrinB2 e EphB4 com defeito. Ambas são expressas no primeiro sítio de hematopoiese e desenvolvimento vascular durante embriogénese. Um papel essencial para o desenvolvimento da mesoderma hematopoiética, endotelial, hemangioblasto e primitiva foi estabelecido. A deficiência de EphB4 resulta numa alteração na diferenciação mesodérmica que resulta de células estaminais embrionárias. A expressão ectópica de EphB4 em tecido mamário resulta em arquitetura desordenada, função de tecido anormal e uma predisposição para a malignidade (ver *e.g.* N. Munarini *et al.*, *J. Cell. Sci.*, **115** (2002), 25-37). Destes e doutros dados, foi concluído que a expressão inadequada de EphB4 pode estar envolvida na formação de malignidades e por conseguinte que a inibição de EphB4 pode ser esperada como sendo uma ferramenta para combater malignidades, *e.g.* cancro e semelhantes.

c-Src (também conhecida como p60 c-Src) é tirosina-cinase não recetora citosólica. c-Src está envolvida na transdução de sinais mitogénicos de numerosos fatores de crescimento polipéptidos tis como fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF). c-Src é sobreexpressa em cancros da mama, cancros pancreáticos, neuroblastomas e outros. c-Src mutante foi identificado in cancro do cólon humano. c-Src fosforila numerosas proteínas que estão envolvidas na regulação cruzada entre a matriz extracelular e o citosqueleto de actina citoplásmica. A modulação da atividade de cSrc poderá ter implicações em doenças que se relacionam com a proliferação, diferenciação e morte celular. Ver J. D. Bjorge *et al.*, *Oncogene* **19(49)** (2000) 5620-5635; M. S. Halpern *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **93(2)** (1996) 824-7; A. P. Belsches *et al.*, *Frontiers in Bioscience [Electronic Publication]* **2** (1997) D501-D518; X. Zhan *et al.*, *Chemical Reviews*, **101** (2001) 2477-2496; M. D. Haskell *et al.*, *Chemical Reviews*, **101** (2001) 2425-2440.

A tirosina-cinase recetora tirosina-cinase 3 tipo fms (FLT3) é agora reconhecida como sendo um mediador crítico na patogénese de leucemias mieloide e algumas linfoides. A ativação de FLT3 em células leucémicas por ligando FLT3 conduz à dimerização do recetor e transdução de sinal em caminhos que promovem o crescimento celular e inibem apoptose (*Blood*, Vol. 98, N° 3 (2001) pp 885-887).

O uso de inibidores de tirosina-cinase para

terapia de LMA é impedida pela aquisição de mutações no domínio de cinase catalítico, e no caso de BCR-ABL, estas mutações conferem resistência a imatinib.

FLT3 é largamente expressa na LMA e em alguns casos de leucemia linfocítica aguda. A ativação de mutações em FLT3 confere um fraco risco em pacientes com LMA. Por conseguinte, FLT3 é um alvo prometedor para intervenção terapêutica.

A tirosina-cinase recetora do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR) é expressa em numerosos tumores tal como cancro do pulmão de pequena célula, cancro da próstata e glioblastoma bem como nos compartimentos estromático e vascular de muitos tumores. A expressão de ambos os recetores PDGF e PDGF (PDGFRs) tem sido observada no cancro pancreático (M. Ebert *et al.*, *Int. J. Cancer*, **62** (1995) 529-535.

Fatores de Crescimento de Fibroblasto

O crescimento normal, bem como a reparação e remodelação de tecido, requer o controlo específico e delicado da ativação de fatores de crescimento e seus recetores. Os fatores de crescimento de fibroblasto (FGFs) constituem uma família de mais de vinte polipéptidos estruturalmente relacionados que são regulados no desenvolvimento e expressados numa larga variedade de tecidos. Os FGFs estimulam a proliferação, migração e diferenciação celular e desempenham um papel maior no

desenvolvimento do esqueleto e membros, cura de feridas, reparação de tecido, hematopoiese, angiogénese e tumorgénese (revisto em Ornitz, *Novartis Found Symp.*, **232: 63-76**, discussão 76-80, (2001) 272-82).

A ação biológica dos FGFs é mediada por recetores específicos da superfície celular que pertencem à família RPTK de proteína-cinases. Estas proteínas consistem de um domínio de ligação a ligando extracelular, um domínio de transmembrana único e um domínio de tirosina-cinase intracelular que sofre fosforilação na ligação a FGF. Quatro FGFRs foram identificados até à data: FGFR1 (também chamado Flg, gene tipo fms, fit-2, bFGFR, N-bFGFR ou Cek1), FGFR2 (também chamado Bek-Cinase Expressada Bacteriana-, KGFR, Ksam, Ksaml e Cek3), FGFR3 (também chamado Cek2) e FGFR4. Todos os FGFRs maduros partilham uma estrutura comum consistindo de um péptido de sinal amino-terminal, três domínios tipo imunoglobulina extracelular (domínio Ig I, domínio Ig II, domínio Ig III), com uma região acídica entre os domínios Ig (o domínio "caixa acídica" («acidic box»)), um domínio transmembrana, e domínio de cinases intracelular (Ullrich e Schlessinger, *Cell*, **61** (1990) 203; Johnson e Williams, *Adv. Cancer Res.*, **60** (1992) 1-41). As distintas isoformas de FGFR têm diferentes afinidades de ligação para os ligandos de FGF diferentes, por conseguinte FGF8 (fator de crescimento induzido por androgénio) e FGF9 (fator de ativação glial) parecem ter seletividade aumentada para FGFR3 (Chellaiah *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **269** (1994) 11620).

Uma outra classe principal de sítios de ligação da superfície celular incluem sítios de ligação para sulfato de heparano proteoglicanas (HSPG) que são requeridas para interação de alta afinidade e ativação de todos os membros da família FGF. A expressão específica no tecido de variantes estruturais de sulfato de heparano confere especificidade de recetor a ligando e atividade de FGFs.

Doenças Relacionadas com FGFR

Recentes descobertas mostram que um número crescente de anormalidades do esqueleto, incluindo acondroplasia, a forma mais comum do nanismo humano, resulta de mutações em FGFRs.

Mutações em pontos específicos em domínios diferentes de FGFR3 estão associadas com desordens esqueléticas humanas dominantes autossómicas incluindo hipocondroplasia, acondroplasia severa com atraso no desenvolvimento e acantose nigricante (SADDAN) e displasia tanatofórica (TD) (Cappellen *et al.*, *Nature Genetics*, **23** (1999) 18-20; Webster *et al.*, *Trends Genetics*, **13(5)** (1997) 178-182; Tavormina *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, **64** (1999) 722-731). Mutações em FGFR3 têm também sido descritas em dois fenótipos de craniossinostose: craniosinostose coronal tipo Muenke (Bellus *et al.*, *Nature Genetics*, **14** (1996) 174-176; Muenke *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, **60** (1997) 555-564) e síndrome de Crouzon com acantose nigricante (Meyers *et*

al., *Nature Genetics*, **11** (1995) 462-464). A síndrome de Crouzon está associada com mutações em FGFR2 em ponto específico e ambas as formas familiar e esporádica de síndrome de Pfeiffer estão associados com mutações em FGFR1 e FGFR2 (Galvin *et al.*, *PNAS USA*, **93** (1996) 7894-7899; Schell *et al.*, *Hum. Mol. Gen.*, **4** (1995) 323-328). As mutações em FGFRs resultam em ativação constitutiva dos recetores mutados e atividade da proteína tirosina-cinase recetora aumentada, tornando as células e tecido incapazes de se diferenciarem.

Especificamente, a mutação de acondroplasia resulta em estabilidade aumentada do recetor mutado, ativação do recetor de dissociação a partir da regulação em baixa, conduzindo maturação de condrócito restringida e inibição de crescimento ósseo (revisto em Vajo *et al.*, *Endocrine Reviews*, **21(1)** (2000) 23-39).

Existe acumulação de evidências para FGFR3 ativando mutações em vários tipos de cancro. FGFR3 ativado constitutivamente em dois cancros epiteliais comuns, bexiga e cerviz, bem como no mieloma múltiplo, é a primeira evidência de um papel oncogénico para o FGFR3 em carcinomas. Em aditamento, um estudo muito recente relata a presença de mutações ativando FGFR3 numa grande proporção de tumores da pele benignos (Logie *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 2005). FGFR3 correntemente parece ser o oncogénio mais frequentemente mutado no cancro da bexiga onde ele é mutado em quase 50% do total de casos de cancro da bexiga e

em cerca de 70% de casos tendo tumores superficiais na bexiga (Cappellen *et al.*, *Nature Genetics*, **23** (1999) 19-20; van Rhijn *et al.*, *Cancer Research*, **61** (2001) 1265-1268; Billerey *et al.*, *Am. J. Pathol.*, **158** (2001) 1955-1959, WO 2004/085676). A sobreexpressão aberrante de FGFR3 como uma consequência da translocação cromossómica t(4,14) é relatada em 10-25% dos casos de mieloma múltiplo (Chesi *et al.*, *Nature Genetics*, **16** (1997) 260-264; Richelda *et al.*, *Blood*, **90** (1997) 4061-4070; Sibley *et al.*, *BJH*, **118** (2002) 514-520; Santra *et al.*, *Blood*, **101** (2003) 2374-2476). As mutações de ativação de FGFR3 são vistas em 5-10% de mielomas múltiplos com t(4,14) e são associados com progressão do tumor (Chesi *et al.*, *Nature Genetics*, **16** (1997) 260-264; Chesi *et al.*, *Blood*, **97 (3)** (2001) 729-736; Intini *et al.*, *BJH*, **114** (2001) 362-364).

Neste contexto, as consequências da sinalização de FGFR3 parecem ser específicas do tipo de célula. Em condrócitos, a hiperativação de FGFR3 resulta na inibição do crescimento (revisto em Omitz, 2001), enquanto na célula de mieloma ela contribui para a progressão do tumor (Chesi *et al.*, 2001).

A inibição da atividade de FGFR3 foi verificada como representando um meio para o tratamento de doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas pela célula T, como por exemplo no tratamento de doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas pela célula T incluindo mas sem constituir limitação artrite reumatoide (AR), artrite de

colagénio II, esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso agudo disseminado (LEAD), psoríase, diabetes de começo juvenil, doença de Sjogren, doença da tiroide, sarcoidose, uveíte autoimune, doença inflamatória intestinal (de Crohn e colite ulcerativa), doença celíaca e miastenia grave. Ver WO 2004/110487.

Desordens resultando de mutações do FGFR3 são descritas também em WO 03/023004 e WO 02/102972.

A amplificação e/ou sobreexpressão do gene de FGFR1, FGFR2 e FGFR4 tem sido implicada no cancro da mama (Penault-Llorca *et al.*, *Int. J. Cancer*, (1995); Theillet *et al.*, *Genes Chrom. Cancer*, (1993); Adnane *et al.*, *Oncogene*, (1991); Jaakola *et al.*, *Int. J. Cancer*, (1993); Yamada *et al.*, *Neuro Res.*, (2002)). A sobreexpressão de FGFR1 e FGFR4 está também associada com adenocarcinomas e astrocitomas pancreáticos (Kobrin *et al.*, *Cancer Research*, (1993); Yamanaka *et al.*, *Cancer Research*, (1993); Shah *et al.*, *Oncogene*, (2002); Yamaguchi *et al.*, *PNAS*, (1994); Yamada *et al.*, *Neuro Res.*, (2002)). O cancro da próstata tem também sido relacionado com a sobreexpressão de FGFR1 (Giri *et al.*, *Clin. Cancer Res.* (1999)).

Existe uma necessidade não satisfeita de moléculas altamente seletivas capazes de bloquear a atividade de proteína tirosina-cinase recetora constitutiva aberrante, em particular a atividade de FGFR, endereçando por conseguinte as manifestações clínicas associadas com as

mutações acima mencionadas, e modulando várias funções biológicas.

Tendo em vista o grande número de inibidores de proteína-cinase e a grande quantidade de doenças proliferativas e outras relacionadas com PK, existe uma necessidade sempre presente de proporcionar novas classes de compostos que são úteis como inibidores de PK e por conseguinte no tratamento destas doenças relacionadas com proteína tirosina-cinase (PTK). O que é requerido são novas classes de compostos que inibem PK farmaceuticamente vantajosos.

Família do Fator de Crescimento Epidérmico e doenças relacionadas

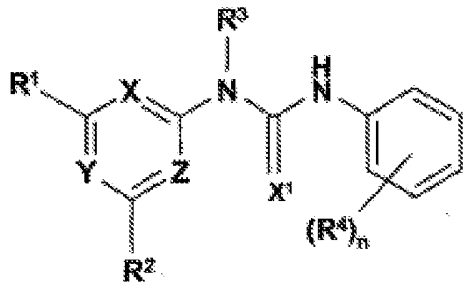
A cinase receptora do fator de crescimento epidérmico (EGF-R) e ErbB-2 são recetores da proteína tirosina-cinase que, em conjunto com os seus membros da família ErbB-3 e ErbB-4, desempenham um papel chave na transmissão do sinal num grande número de células de mamífero, especialmente células epiteliais, células do sistema imune e células do sistema nervoso central e periférico. Por exemplo, em vários tipos de célula, a ativação induzida por EGF da proteína tirosina-cinase associada ao recetor é um pré-requisito para a divisão celular e por isso para a proliferação da população celular. Mais importante, a sobreexpressão de EGF-R (HER-1) e/ou ErbB-2 (HER-2) tem sido observada em frações

substanciais de muitos tumores humanos. EGF-R, *e.g.*, foi encontrado a ser sobreexpresso em cancros do pulmão de pequena célula, carcinoma escamoso (cabeça e pescoço), da mama, gástrico, do ovário, do cólon e cancro da próstata bem como em gliomas. ErbB-2 foi encontrado a ser sobreexpresso no carcinoma escamoso (cabeça e pescoço), cancros da mama, gástrico e do ovário bem como em gliomas.

A citação de qualquer documento aqui não tem a intenção de ser uma admissão de que tal documento seja técnica anterior pertinente, ou material considerado para a patentabilidade de qualquer reivindicação do presente pedido. Qualquer afirmação quanto ao conteúdo ou à data de qualquer documento está baseada na informação disponível para o requerente no momento da apresentação e não constituem uma admissão quanto à correção de uma tal afirmação.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

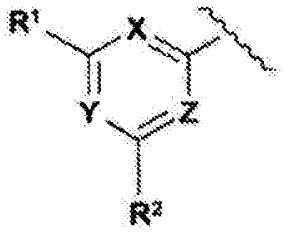
A presente invenção diz respeito a compostos de Fórmula (I) e seus sais, ésteres, N-óxidos ou pró-fármacos:



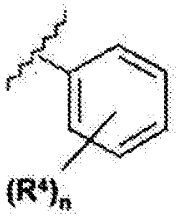
(I)

onde

os seguintes fragmentos referidos daqui em diante como o "anel do lado esquerdo" e o "anel do lado direito", respetivamente:

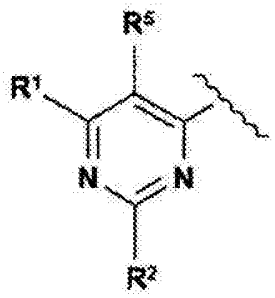


o anel do lado esquerdo



o anel do lado direito

em que X é C-R^5, e Y e Z são ambos N, pelo que o anel do lado esquerdo tem a estrutura de fragmento (A):



Fragmento (A)

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

X^1 é oxigénio,

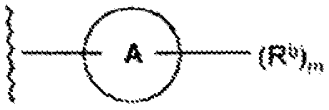
em que R^1 é da fórmula R^3-NR^a- em que R^a é hidrogénio, hidroxi, hidrocarbiloxi ou hidrocarbilo, em que hidrocarbilo tem desde 1 até 5 átomos de carbono, é facultativamente interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e é não substituído ou substituído por hidroxi, halo, amino ou mono ou dialquil(C_1-C_4)-amino, alcanoílo tendo 4 átomos em cadeia, trifluorometilo, ciano, azo ou nitro;

e R^2 é selecionado de entre

(i) alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono,

(ii) alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono substituído por um ou mais halogéneos e/ou um ou dois grupos funcionais selecionados de entre hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxi-guanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo ou nitro, os quais grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxi-guanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo e ciano são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alquilo lineares ou ramificados tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

(iii) um grupo da fórmula



onde:

o anel A representa um anel carbocíclico ou heterocíclico de 6 membros;

m é 0, 1 ou 2;

o ou cada R^b é independentemente selecionado de entre $-L^2-NR^cR^d$; $-L^2$-ANEL onde ANEL é um anel mono ou bicíclico facultativamente substituído conforme definido abaixo;

halogéneo; hidroxi; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo tendo 4 átomos em cadeia; aciloxi tendo 4 átomos em cadeia; carboxi; sulfo; sulfamoílo; carbamoílo; ciano; azo; ou nitro; e alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono facultativamente substituídos por um ou mais halogéneos e/ou um ou dois grupos funcionais selecionados de entre hidroxi, hidroxi protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo tendo 4 átomos em cadeia, aciloxi tendo 4 átomos em cadeia, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo ou nitro; todos os quais grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo e ciano são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alifáticos C_1-C_7,

em que L^2 é uma ligação direta; um encadeamento selecionado de entre -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-, $-NR^aC(O)-$; $-C(O)-NR^a$; $-OC(O)-NR^a$; ciclopropilo e $-NR^a-$; ou um grupo alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono facultativamente interrompido e/ou terminado numa única extremidade ou em ambas as extremidades por um encadeamento referido;

e em que R^c e R^d são cada um independentemente seleccionados de entre hidrogénio e alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono

facultativamente substituído por um ou mais halogéneos, por um anel heterocíclico ou carbocíclico de 5 ou 6 membros, e/ou um ou dois hidroxi, hidroxi protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo tendo 4 átomos em cadeia, aciloxi tendo 4 átomos em cadeia, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo, ou nitro, os quais grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxi-guanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo e ciano são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou mais grupos alifáticos C_1-C_7,

ou R^c e R^d em conjunto com o seu átomo de azoto adjunto formam um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído conforme descrito abaixo,

sendo os referidos aneis facultativamente substituídos independentemente uns dos outros substituídos por 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados de entre halogéneo; hidroxi; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo tendo 4 átomos em cadeia; aciloxi tendo 4 átomos em cadeia; carboxi; sulfo; sulfamoílo; carbamoílo; ciano; azo; nitro; grupo alifático C_1-C_7 facultativamente substituído por um ou mais halogéneos e/ou um ou dois grupos funcionais selecionados de entre hidroxi, hidroxi protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo tendo 4 átomos em cadeia, aciloxi tendo 4

átomos em cadeia, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo ou nitro; todos os anteriormente mencionados grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo e carbamoílo sendo por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alifáticos C_1-C_7;

R^2 é H, halo, alquilo, alquilo interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e ligado ao anel do lado esquerdo por um encadeamento referido, trifluorometilo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino; qualquer porção alquilo (interrompida ou não) tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R^3 é H, um alquilo C_1-C_4 de cadeia linear ou ramificada ou um alquilo C_1-C_4 de cadeia linear ou ramificada substituído por um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros;

R^4 é selecionado de entre hidroxi, hidroxi protegido, alcoxi, alquilo, trifluorometilo e halo, em que alquilo e a parte alquilo do alcoxi são de cadeia linear ou ramificada e têm 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ;

R^5 é H, halo, alquilo interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e/ou ligado ao anel do lado esquerdo por um encadeamento referido, trifluorometilo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino; qualquer porção alquilo (interrompida ou não) tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono,

ou seus sais, hidratos, solvatos, ésteres, N-óxidos,

derivados protegidos, estereoisómeros individuais e mistura de estereoisómeros.

Foi agora verificado que os compostos acima, os quais podem ser descritos como pertencendo à classe heteroaril-aril-ureia, mostram inibição de numerosas proteína tirosina-cinases.

Os compostos da invenção são proporcionados para uso num método de tratamento de uma doença dependente de proteína-cinase num animal de sangue quente, por exemplo um humano, compreendendo a administração ao animal de uma quantidade terapeuticamente eficaz dum composto de Fórmula I ou um seu sal, éster, N-óxido ou pró-fármaco.

Também incluído está o uso de um composto de Fórmula I ou um seu sal, éster, N-óxido ou pró-fármaco para o fabrico de um medicamento para uso no tratamento de uma doença dependente de proteína-cinase.

Como um outro aspeto da invenção podem ser mencionadas formulações farmacêuticas orais compreendendo compostos de Fórmula I ou seus sais, ésteres, N-óxidos ou pró-fármacos. Também para serem mencionadas como um aspeto adicionado são formulações farmacêuticas intravenosas compreendendo compostos de Fórmula I ou seus sais, ésteres, N-óxidos ou pró-fármacos.

Em incorporações do método, uso e formulações

acima mencionados, o composto está na forma do composto de Fórmula (I) como tal. Noutras incorporações, o composto está na forma de um seu sal, éster, N-óxido ou pró-fármaco. Deste modo, em certas incorporações o composto está na forma de um sal enquanto noutras não está.

Os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), descritos abaixo com mais detalhe, especialmente mostram inibição de proteína cinases *e.g.* proteína tirosina-cinases. Como exemplos de cinases inibidas pelos compostos da revelação podem ser mencionadas FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4. Uma outra cinase inibida é a tirosina-cinase recetora VEGF-R, em particular KDR recetor de VEGF (VEGF-R2). Os compostos revelados são apropriados para a inibição de uma ou mais destas e/ou doutras proteína tirosina-cinases e/ou para a inibição de mutantes destas enzimas. Tendo em vista estas atividades, os compostos podem ser usados para o tratamento de doenças relacionadas com, especialmente, atividade aberrante ou excessiva de tais tipos de cinases, especialmente aquelas mencionadas.

Os compostos da revelação podem existir em formas diferentes, tal como ácidos livres, bases livres, ésteres e outro pró-fármacos, sais e tautómeros, por exemplo, e a revelação inclui todas as formas variantes dos compostos.

A extensão da proteção inclui produtos contrafeitos ou fraudulentos que contêm ou passam por conter um composto da invenção sem consideração de se eles

contêm de facto um tal composto e sem consideração de se qualquer tal composto está contido numa quantidade terapeuticamente eficaz. Incluídos no âmbito e alcance da proteção estão por conseguinte embalagens que incluem uma descrição ou instruções que indicam que a embalagem contém uma espécie ou formulação ou composição farmacêutica da invenção e um produto que é ou compreende, ou passa por ser ou compreender, uma tal formulação, composição ou espécie.

Através de toda a descrição e reivindicações desta especificação, o singular abrange o plural a menos que o contexto requeira de maneira diferente. Em particular, onde o artigo indefinido é usado, a especificação é para ser entendida como contemplando a pluralidade bem como a singularidade, a menos que o contexto requeira de maneira diferente.

Aspetos, inteiros, caraterísticas, compostos, porções ou grupos químicos descritos em conjugação com um aspeto, incorporação ou exemplo particular da invenção são para serem entendidos como sendo aplicáveis a qualquer outro aspeto, incorporação ou exemplo aqui descrito a menos que incompatível com isso.

Através de toda a descrição e reivindicações desta especificação, as palavras "compreender" e "conter" e variações das palavras, por exemplo "compreendendo" e "compreende", significam "incluindo mas sem constituir

limitação", e não têm a intenção de (e não) excluem outras porções, aditivos, componentes, inteiros ou passos.

Aspetos e incorporações adicionais da revelação são indicados nas seguintes descrição e reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção diz respeito a compostos de Fórmula I conforme acima descrito e seus sais, ésteres, N-óxidos ou pró-fármacos. Num aspeto, por conseguinte, a invenção proporciona produtos que são compostos de Fórmula I e seus sais, ésteres, N-óxidos ou pró-fármacos.

R^5 é H, halo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino, alquilo (*e.g.* metilo), alquilo interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e/ou ligado ao anel do lado esquerdo por um encadeamento referido (*e.g.* para formar alcoxi, por exemplo metoxi), trifluorometilo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino; qualquer porção alquilo (interrompida ou não) tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Numa classe de compostos, R^5 é H ou halo, particularmente H, F ou Cl, por exemplo é H ou F. Numa classe particular de compostos, o ou cada R^5 é H.

Substituinte R^2

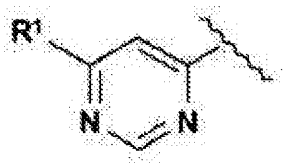
Considerando outra vez o anel do lado esquerdo sem restrição, R^2 pode ser qualquer porção acima descrita

em relação a R^5 e é claro que R^2 e R^5 podem ser iguais ou diferentes.

R^2 e R^5 são independentemente H, halo, alquilo, alquilo interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e/ou ligado ao anel do lado esquerdo por um encadeamento referido, trifluorometilo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino; qualquer porção alquilo (interrompida ou não) tipicamente tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Numa classe de compostos, ambos R^2 e R^5 são independentemente H ou halo, particularmente H, F ou Cl, por exemplo são H ou F. Numa classe particular de compostos, R^2 e o ou cada um dos R^5 são H.

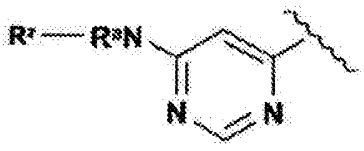
Será entendido a partir da descrição acima que a estrutura de anel do lado esquerdo particular é o Fragmento (B):



Fragmento (B)

Substituinte R^1

Uma estrutura em anel do lado esquerdo comum é representada pelo Fragmento (C):



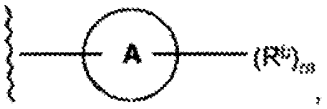
Fragmento (C)

onde R^a é conforme acima descrito e preferivelmente H, e R^z é uma porção orgânica substituída ou não substituída conforme acima mencionado e conforme ainda descrito abaixo.

R^1 é da fórmula R^Z-NR^a e R^z é selecionado das categorias (i), (ii) e (iii) acima. Numa classe de compostos, alquilo é, *e.g.* alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; alquilo linear é mais comum, sem consideração pelo número de átomos de carbono.

Numa subclasse daqueles compostos onde R^1 é da fórmula R^Z-NR^a-, R^z é alquilo, *e.g.* alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; sendo alquilo linear mais comum, sem consideração pelo número de átomos de carbono.

Voltando agora àqueles compostos nos quais R^z é um grupo da categoria (iii), isto é, é da fórmula



o anel A é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 6 membros, particularmente fenilo, ciclo-hexilo ou ciclo-hexenilo. Destes, fenilo é preferido. Outros exemplos de resíduos formando o anel A são piridilo e pirimidilo.

O inteiro m pode ser 0.

O inteiro m é muitas vezes 1. Onde m é maior do

que um, todos os grupos R^b ou todos os grupos R^b exceto um são muitas vezes halogéneo (nomeadamente F ou Cl), metilo ou trifluorometilo. Também para serem mencionados a este respeito são hidroxi e amino. Muitas vezes, um único grupo R^b é selecionado de entre $-L^2-NR^cR^d$ e $-L^2ANEL$ e existem 0, 1 ou 2 substituintes adicionais que não são $-L^2-NR^cR^d$ ou $-L^2-ANEL$ mas são, por exemplo, halogéneo (nomeadamente F ou Cl), alquilo inferior (*e.g.* metilo), alcoxi inferior (*e.g.* metoxi), hidroxi, amino ou trifluorometilo.

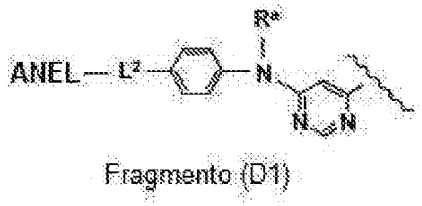
De acordo com isto, a invenção inclui compostos nos quais R^z é, *e.g.* um anel carbocíclico de 6 membros (nomeadamente fenilo) substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 halogéneos, *e.g.* selecionados de entre F, Cl e Br; tipicamente, tais aneis fenilo são mono ou dissubstituídos, *e.g.* são 2- e/ou 4-substituídos por F ou 3-substituídos por Cl. Em alguns casos de substituição plural por halogéneo, todos os halogéneos são iguais. Deste modo, numa classe de compostos R^z é um anel monocíclico, particularmente um anel carbocíclico de 6 membros (nomeadamente fenilo), substituído somente por um ou mais halogéneos, particularmente selecionados de entre F e Cl; algumas vezes o ou cada halogéneo é F mas em alguns outros casos o ou cada halogéneo é Cl.

Numa outra classe de compostos, R^z é um anel monocíclico, particularmente um anel carbocíclico de 6 membros (nomeadamente fenilo), substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, *e.g.* 1 ou 2 substituintes, selecionados de entre alquilo, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, halo-

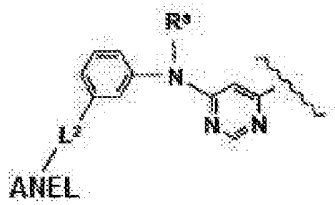
alquilo, amino, mono ou dialquilamino, ciano, halogéneo, hidroxi ou hidroxi protegido, em que alquilo ou a parte alquilo de alcoxi e alcanoil(oxi) tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; exemplos de substituintes neste caso são metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl e OH. Alguns de tais aneis têm 0, 1 ou 2 substituintes, *e.g.* 0 ou 1.

Numa classe de compostos, L^2 é uma ligação direta, alquilo linear, anel A adjacente terminado por alquilo linear por um encadeamento referido, ou é um encadeamento referido. Numa subclasse, qualquer encadeamento referido é -O- ou -C(O)-, dos quais -O- pode ser particularmente mencionado.

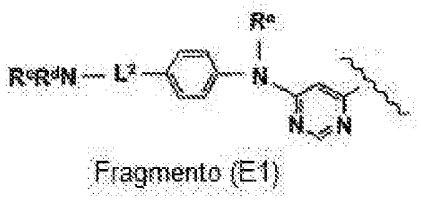
A invenção inclui uma classe de compostos nos quais o anel A é um anel de 6 membros, particularmente fenilo, ciclo-hexilo ou ciclo-hexenilo e tem um ou dois substituintes R^b independentemente selecionados de entre $-L^2-NR^cR^d$ e $-L^2$-ANEL, conforme previamente definido. Numa subclasse, existe um único substituinte, em particular, na posição 3 ou posição 4 selecionado de entre $-L^2-NR^cR^d$ e $-L^2$-ANEL tal que o anel do lado esquerdo tem uma estrutura correspondente aos Fragmentos (D1), (D2), (E1) ou (E2):

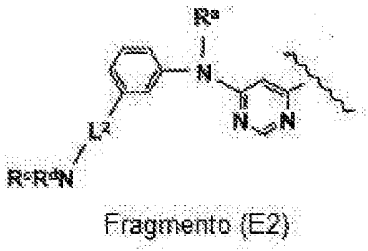


Fragmento (D1)



Fragmento (D2)





Conforme previamente descrito, R^a é comummente H. Também conforme previamente descrito, o anel fenilo pode ser trocado por ciclo-hexilo ou ciclo-hexenilo, particularmente ciclo-hexilo. Ele pode alternativamente ser trocado por um heterociclo de 5 ou 6 membros, particularmente piridina.

Nalgumas incorporações, o anel fenilo dos fragmentos acima (ou outro anel substituindo fenilo) tem 1, 2, 3 ou 4 substituintes adicionais, por exemplo selecionados de entre halogéneo (nomeadamente F ou Cl), metilo, metoxi ou trifluorometilo, *e.g.* 1 ou 2 tais substituintes. Também para serem mencionados a este respeito são hidroxi e amino.

L^2 é conforme previamente descrito, quer dizer uma ligação direta; um encadeamento selecionado de entre -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; $-NR^aC(O)-$; $-C(O)-NR^a-$; $-OC(O)-NR^a-$; ciclopropilo e $-NR^a-$; ou alifático C_1-C_7 facultativamente interrompido e/ou terminado numa única extremidade ou em ambas as extremidades por um encadeamento referido (R^3 sendo conforme previamente definido e

tipicamente H). Qualquer porção alifática é muitas vezes alquilo, *e.g.* alquilo ou outro alifático tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, como no caso de uma subclasse de ligantes L^2 em que as porções alifáticas são metilo, etilo ou *n*-propilo.

Em fragmentos (D) e (E) particulares, L^2 é uma ligação direta, alquilo linear, alquilo linear terminado adjacente ao anel fenilo nas representações acima dos fragmentos por um encadeamento referido, ou é um encadeamento referido; adequadamente mas não necessariamente qualquer encadeamento referido é -O- ou -C(O)-, dos quais -O- pode ser particularmente mencionado. Deste modo, os fragmentos (D) e (E) acima podem compreender subfragmentos -Ph-NR^cR^d, -Ph-ANEL, -Ph-O-alquil-NR^cR^d, -Ph-O-alquil-ANEL, -Ph-alquil-NR^cR^d, -Ph-alquil-ANEL, e também para serem mencionados são os subfragmentos -Ph-O-NR^cR^d, -Ph-O-ANEL, -Ph-C(O)-NR^cR^d e -Ph-C(O)-ANEL, onde, em todos estes subfragmentos que contêm alquilo, alquilo podem ser *e.g.* metilo, etilo ou *n*-propilo ou *n*-butilo.

Considerando agora com mais detalhe os fragmentos (D1) e (D2), estes contêm uma porção ANEL que é uma porção cíclica e em muitos casos um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído conforme previamente definido. Os aneis exemplares são saturados, *e.g.* ciclopentano ou ciclo-hexano. Em compostos particulares, ANEL é um heterociclo de 5 ou 6 membros, muitas vezes contendo um ou dois heteroátomos, tipicamente

selecionados de entre O e N; numa subclasse, os heterociclos contêm um ou dois azotos e, onde há um azoto único, facultativamente um oxigénio. Os heterociclos particulares incluem um azoto o qual não é um membro de uma ligação dupla e estes são mais particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos podem ser mencionadas pirrolidina, piperidina, piperazina e morfolina; nalguns compostos, ANEL é piperidina tendo o seu azoto na posição 4 relativamente a L^2. Como já descrito, ANEL pode ser substituído e, numa classe de compostos, é substituído por 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, *e.g.* selecionados de entre grupos alifáticos C_1-C_7, facultativamente substituídos conforme acima descrito, e menos frequentemente alifático C_1-C_7-oxi do qual o grupo alifático é facultativamente substituído conforme acima descrito. Qualquer grupo alifático é muitas vezes alquilo (cadeia linear ou ramificada), *e.g.* alquilo ou outro alifático tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, como no caso de uma subclasse de fragmentos (D1) e (D2) tendo substituintes que são metilo, etilo ou *n*-propilo. Os substituintes exemplares no ANEL incluem alquilo C_1, C_2, C_3 ou C_4 de cadeia linear ou ramificada tal como, *e.g.*, metilo, etilo -propilo, isopropilo ou *t*-butilo, dos quais metilo pode ser particularmente mencionado, halogéneo (nomeadamente F ou Cl) e alcoxi C_1, C_2, C_3 ou C_4; também para serem mencionados são hidroxi e amino. As porções alquilo podem ser não substituídas ou substituídas, *e.g.* por halogéneo (nomeadamente F ou Cl) ou em alguns casos por hidroxi ou amino.

Nalgumas classes de porções ANEL, existem 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 tais substituintes selecionados de entre alquilo, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, haloalquilo, amino, mono ou dialquilamino, ciano, halogéneo, hidroxi ou hidroxi protegido, em que alquilo ou a parte alquilo de alcoxi e alcanoil(oxi) tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; exemplos de substituintes neste caso são metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl e OH. Certas porções ANEL têm 0, 1 ou 2 substituintes, *e.g.* 0 ou 1.

Considerando agora com mais detalhe os fragmentos (E1) e (E2), estes contêm uma porção NR^cR^d. R^c e R^d são conforme previamente descrito. Numa classe destes fragmentos, R^c e R^d são iguais ou diferente (mas mais usualmente iguais) e selecionados de entre C_1-C_7, *e.g.* grupos alifáticos C_1-C_4, facultativamente substituídos conforme acima descrito. Como porções R^c e R^d alifáticas podem ser mencionadas alquilo, *e.g.* tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, como no caso de uma subclasse de fragmentos (E1) e (E2) tendo substituintes que são metilo, etilo ou *n*-propilo. Alquilo ou outras porções alifáticas podem ser substituídas *e.g.* por amino ou mono ou dialquilamino C_1-C_4, ou *e.g.* por um anel heterocíclico ou carbocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído conforme previamente descrito, ou ser não substituídas. Deste modo, porções particulares $L^2NR^cR^d$ são $-OCH_2NMe_2$, $-OCH_2NEt_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2NEt_2$, $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2CH_2NEt_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NEt_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NEt_2$, $-CH_2CH_2CH_2NMe_2$, e $-CH_2CH_2CH_2NEt_2$.

Numa outra classe de fragmentos (E1) e (E2), R^c e R^d em conjunto com o azoto adjunto formam uma porção heterocíclica (normalmente um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros), facultativamente substituído conforme previamente descrito. Em adição ao azoto da porção NR^cR^d, o anel heterocíclico pode conter pelo menos um heteroátomo adicional, e muitas vezes exatamente um heteroátomo adicional, em qualquer dos casos tipicamente selecionado de entre O e N; numa subclasse, os heterociclos contêm ao todo um ou dois azotos e, onde há um azoto único, facultativamente um oxigénio. Os heterociclos particulares incluem um azoto o qual não é um membro de uma ligação dupla e estes são mais particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos podem ser mencionados pirrolidina, piperidina, piperazina e morfolina; destes, heterociclos particulares são piperazina e morfolina. Como já descrito, o heterociclo pode ser substituído e, numa classe de compostos, é substituído por 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, *e.g.* selecionados de entre grupos alifáticos C_1-C_7, facultativamente substituídos conforme acima descrito, e menos frequentemente alifático-oxi C_1-C_7 do qual o grupo alifático é facultativamente substituído conforme acima descrito. Qualquer grupo alifático é muitas vezes alquilo (cadeia linear ou ramificada), *e.g.* alquilo ou outro alifático tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, como no caso de uma subclasse de fragmentos (E1) e (E2) cíclicos tendo substituintes que são metilo, etilo ou *n*-propilo. Os substituintes exemplares em fragmentos (E1) e

(E2) cíclicos incluem alquilo C_1, C_2, C_3 ou C_4 de cadeia linear ou ramificada tal como, *e.g.*, metilo, etilo *n*-propilo, isopropilo ou *t*-butilo, dos quais metilo pode ser particularmente mencionado, halogéneo (nomeadamente F ou Cl) e alcoxi C_1, C_2, C_3 ou C_4; também para serem mencionados são hidroxi e amino. As porções alquilo podem ser não substituídas ou substituídas, *e.g.* por halogéneo (nomeadamente F ou Cl) ou em alguns casos por hidroxi ou amino.

Nalgumas classes de fragmentos (E1) e (E2) cíclicos (quer dizer fragmentos nos quais R^c e R^d em conjunto com o azoto adjunto formam um anel), existem 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 tais substituintes selecionados de entre alquilo, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, haloalquilo, amino, mono ou di-alquilamino, ciano, halogéneo, hidroxi ou hidroxi protegido, em que alquilo ou a parte alquilo de alcoxi e alcanoil(oxi) tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; exemplos de substituintes neste caso são metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl e OH. Certos fragmentos cíclicos têm 0, 1 ou 2 substituintes, *e.g.* 0 ou 1.

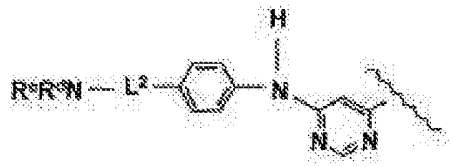
Porções particulares de $L^2NR^cR^d$ são -Pip, -Morph, $-OCH_2$Pip, $-OCH_2$Morph, $-OCH_2CH_2$Pip, $-OCH_2CH_2$Morph, $-OCH_2CH_2CH_2$Pip, $-OCH_2CH_2CH_2$Morph, $-CH_2$Pip, $-CH_2$Morph, $-CH_2CH_2$Pip, $-CH_2CH_2$Morph, $-CH_2CH_2CH_2$Pip e $-CH_2CH_2CH_2$Morph. Também para serem mencionados são -C(O)Pip e -C(O)Morph. A abreviatura "Pip" representa piperazina e "Morph" morfo-

lina, e estes aneis podem ser substituídos conforme previamente descrito. Em particular piperazina é facultativamente N-substituído. Piperazina e morfolina podem ser substituídas por um grupo alifático C_1-C_7 conforme mencionado no parágrafo anterior, por exemplo uma porção de cadeia linear ou ramificada C_1, C_2, C_3 ou C_4 selecionada de entre alquilo e haloalquilo tal como, *e.g.*, metilo, trifluorometilo, etilo *n*-propilo, isopropilo ou *t*-butilo, das quais metilo e trifluorometilo são exemplares. Como descrito acima, R^a é em particular hidrogénio.

Entre as classes de compostos que são particularmente para serem mencionados estão aqueles nos quais o anel do lado esquerdo tem uma estrutura correspondente aos Fragmentos (D1) ou (E1). Particularmente exemplares são aqueles compostos tendo um fragmento (E1) no qual R^c e R^d em conjunto com o azoto adjunto formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros conforme acima descrito. Estes aneis podem ser substituídos conforme previamente descrito. Em particular eles são facultativamente N-substituídos por um grupo alifático C_1-C_7 conforme mencionado anteriormente, por exemplo a porção C_1, C_2, C_3 ou C_4 de cadeia linear ou ramificada selecionada de entre alquilo e haloalquilo tal como, *e.g.*, metilo, trifluorometilo, etilo n-propilo, isopropilo ou *t*-butilo, dos quais metilo e trifluorometilo são exemplares. Como descrito acima, R^a é em particular hidrogénio.

Será evidente do precedente que a invenção inclui

compostos tendo um anel do lado esquerdo tendo a estrutura do seguinte Fragmento (F):



Fragmento (F)

onde $L^2NR^cR^d$ é em particular -Pip, -Morph, $-OCH_2Pip$, $-OCH_2Morph$, $-OCH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2Morph$, $-OCH_2CH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2CH_2Morph$, $-CH_2Pip$, $-CH_2Morph$, $-CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2Morph$, $-CH_2CH_2CH_2Pip$ e $-CH_2CH_2CH_2Morph$, ou é -C(O)Pip ou -C(O)Morph. "Pip" e "Morph" são conforme descrito no penúltimo parágrafo.

Substituinte R^3

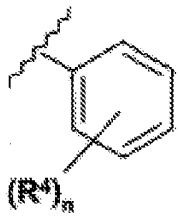
O substituinte R^3 é conforme previamente descrito em relação à Fórmula (I).

R^3 é H ou alquilo C_1-C_4 de cadeia linear ou ramificada tal como, *e.g.*, metilo, etilo ou *n*-propilo, dos quais metilo é exemplar. Noutros compostos, R^3 é um alquilo C_1-C_4 de cadeia linear ou ramificada tal como, *e.g.*, metilo, etilo ou *n*-propilo) substituído por um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado, por exemplo por fenilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiofeno, furano, pirrole, piridina, pirazina ou pirano. R^3 pode por conseguinte ser alquilo de cadeia linear (ou outro grupo alifático de cadeia linear, por exemplo em qualquer dos

casos tendo até 4 átomos de carbono) substituído na sua extremidade livre por um tal anel mono ou bicíclico.

O Anel do Lado Direito

Por "anel do lado direito" deve entender-se o fragmento:



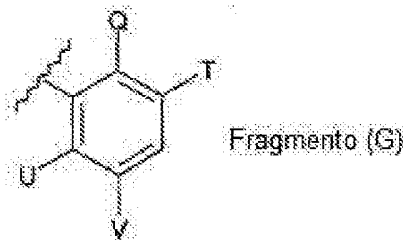
O inteiro n é mais usualmente 1, 2, 3 ou 4, *e.g.* 2, 3 ou 4. Em particular, existem muitas vezes grupos R^4 substituídos em ambas as posições *orto* e facultativamente em pelo menos uma ou duas outras posições, *e.g.* pode existir um único substituinte em *meta* ou *para*.

R^4 é particularmente selecionado de entre hidroxi, hidroxi protegido, alcoxi inferior, alquilo inferior, trifluorometilo e halo, nomeadamente F ou Cl. R^4 também pode ser Br. Alquilo e a parte alquilo de alcoxi pode ser de cadeia ramificada ou, mais usualmente, linear, e muitas vezes têm 1, 2, 3, ou 4 átomos de carbono, como por exemplo no caso de metilo, etilo, metoxi e etoxi. R^4 é especialmente selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo, *e.g.* é selecionados de entre Cl, F, metilo, metoxi e trifluorometilo, como naqueles compostos onde R^4 é Cl, F, metilo ou metoxi. Em alguns dos compostos mencionados neste parágrafo, cloro é o único

halogéneo, em alguns outros flúor é o único halogéneo. O leitor é lembrado de que, onde existem grupos R^4 plurais, eles podem ser iguais ou diferentes.

Estão incluídos compostos nos quais existe halogéneo selecionado de entre F e Cl numa ou ambas as posições *orto*.

Para serem mencionados estão os aneis do lado direito correspondentes ao Fragmento (G):



onde:

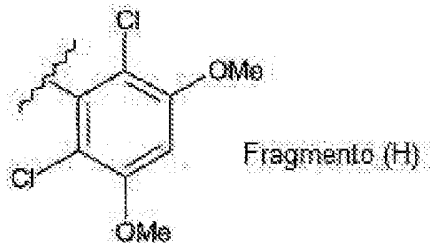
Q é selecionados de entre F e Cl;

U é selecionado de entre H, F, Cl, metilo, trifluorometilo e metoxi, e particularmente Q e U são iguais ou diferente e ambos selecionados de entre F e Cl;

T e V são iguais ou diferente e selecionados de entre H, metilo, trifluorometilo e metoxi, *e.g.* de entre H, metilo e metoxi.

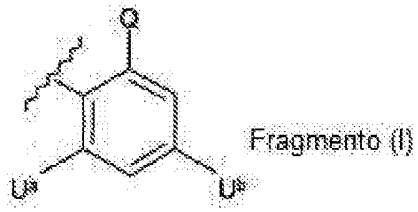
Nalguns Fragmentos (G), todos os U, T e V são H. Noutros Fragmentos (G), Q e U são iguais e selecionados de entre F e Cl.

Um anel do lado direito particular é o Fragmento (H):



Fragmento (H)

Para serem mencionados estão os aneis do lado direito correspondentes ao Fragmento (I):



Fragmento (I)

onde:

Q é selecionados de entre F e Cl;

U^a e U^b são cada um independentemente selecionados de entre H, F, Cl, metilo, trifluorometilo e metoxi; nalguns compostos U^a e U^b são iguais.

Em estruturas exemplares do Fragmento (I), todos os Q, U^a e U^b são iguais e são flúor ou mais particularmente cloro. Noutras estruturas exemplares, Q é F ou, particularmente, Cl enquanto U^a e U^b são iguais ou diferentes e selecionados de entre metilo, trifluorometilo e metoxi; ambos U^a e U^b podem ser iguais, *e.g.* ambos podem ser metoxi.

Os Compostos de Fórmula (I)

Foi descrito acima como os compostos de fórmula (I) têm os seguintes domínios variáveis:

- anel do lado esquerdo
- R^3
- anel do lado direito.

Várias porções particulares têm sido descritas para cada uma destes domínios variáveis e será evidente que qualquer combinação de tais porções é permissível.

Para serem mencionados são os compostos tendo as seguintes combinações, entre muitas outras:

Anel do lado esquerdo	**R^3**	**Anel do lado direito**
Fragmento (A)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (B)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (C)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.

(continuação)

Anel do lado esquerdo	R^3	Anel do lado direito
Fragmento (C): R^3 = H, R^z = categoria (i) ou (ii)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (C): R^a = H, R^z = categoria (iii)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F. hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (D1)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (D2)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (E1)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (E2)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.

(continuação)

Anel do lado esquerdo	**R^3**	**Anel do lado direito**
Fragmento (F)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	n = 1, 2, 3 ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (C): R^3 tipicamente = H, R^z = categoria (iii)	H	n = 1, 2, 3 ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (D1): R^a tipicamente = H	H	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (D2): R^a tipicamente = H	H	n = 1, 2. 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (E1): R^a tipicamente = H	H	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (E2): R^a tipicamente = H	H	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.

(continuação)

Anel do lado esquerdo	R^3	Anel do lado direito
Fragmento (F)	H	n = 1, 2, 3, ou 4. R^4 = selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.
Fragmento (A)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G),(H) ou (I).
Fragmento (B)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G). (H) ou (I).
Fragmento (C)	H, alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G): (H) ou (I).
Fragmento (C): R^a = H, Rz = categoria (i) ou (ii)	H= alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (C): R^3 = H, R^z = categoria (iii)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).

(continuação)

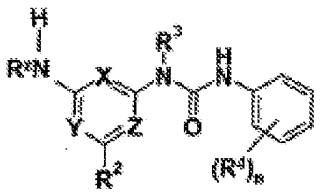
Anel do lado esquerdo	**R^3**	**Anel do lado direito**
Fragmento (D1)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I)
Fragmento (D2)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (E1)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (E2)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (F)	alquilo C_1-C_4 ou alquilo C_1-C_4 substituído por um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído	R^4 é Fragmento (G),(H) ou (I).
Fragmento (C): R^3 tipicamente = H, R^2 = categoria (iii)	H	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (D1): R^a tipicamente = H.	H	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).

(continuação)

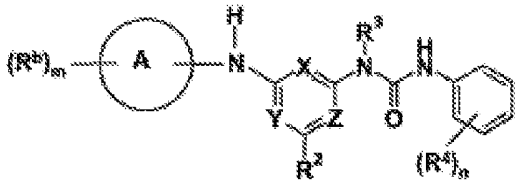
Anel do lado esquerdo	**R^3**	**Anel do lado direito**
Fragmento (D2): R^a tipicamente = H.	H	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (E1): R^a tipicamente = H.	H	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (E2): R^a tipicamente = H.	H	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).
Fragmento (F)	H	R^4 é Fragmento (G), (H) ou (I).

Cada linha do quadro acima proporciona suporte para uma reivindicação de patente individual, apresentada por si própria ou com uma ou mais outras reivindicações, cada uma correspondendo a uma respetiva linha do quadro. O texto prévio proporciona suporte para reivindicações dependente de tais reivindicações na descrição de subclasses dos respetivos aspetos ou combinações de aspetos de cada linha. Para cada linha no Quadro, uma reivindicação ou reivindicações de patente pode ser escrita para proteger individualmente uma subclasse ou subclasses da matéria sujeita reapresentada pela linha.

Será entendido a partir do precedente que um subconjunto dos Compostos de Fórmula (I) são das seguintes Fórmulas (II) e (III):



(II)



(III)

Nas Fórmulas (II) e (III), é muitas vezes o caso em que X é CH, Y e Z são N e R^2 é H. O anel A é tipicamente fenilo ou um seu análogo completamente ou parcialmente hidrogenado. Alternativamente ele pode ser um heterociclo, tipicamente de seis membros, *e.g.* piridina ou pirimidina. O inteiro m pode ser 0, 1 ou 2, *e.g.* 1. Em alguns casos existem uma ou mais porções R^b que são F ou Cl, conforme previamente descrito, *e.g.* as únicas porções R^b podem ser uma ou duas porções selecionadas de entre F e Cl.

De acordo com isto, as Fórmulas (II) e (III) abrangem as seguintes subclasses, entre outros:

1) X é CH, Y e Z são N, R^2 é H, o anel A é fenilo ou um seu análogo completamente ou parcialmente hidrogenado, m é 0, 1 ou 2, *e.g.* 1;

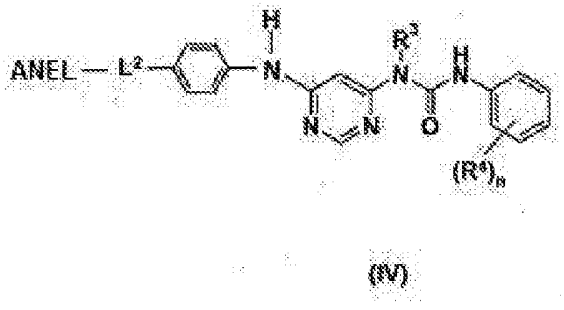
2) X é CH, Y e Z são N, R^2 é H, o anel A é um heterociclo, tipicamente de seis membros, *e.g.* piridina ou pirimidina, m é 0, 1 ou 2, *e.g.* 1.

Nalguns casos de subclasses 1) e 2) existem uma ou mais porções R^b que são F ou Cl, conforme previamente

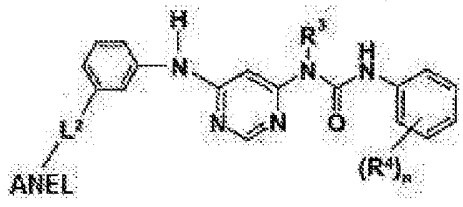
descrito, *e.g.* as únicas porções R^b podem ser uma ou duas porções selecionadas de entre F e Cl.

Mais comummente, o anel A é substituído por uma ou duas porções R^b (e normalmente uma única porção R^b) compreendendo $-L^2$-ANEL ou $-L^2-NR^cR^d$, e facultativamente outros substituintes (*e.g.* numeração 1, 2 ou 3) selecionados de entre *e.g.* halogéneo, hidroxi, hidroxi protegido por exemplo trialquilsilil-hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H ou outro acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo, nitro, os quais substituintes são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alquilo C_1, C_2, C_3 ou C_4. Substituintes adicionais particulares no anel A são halogéneo, alquilo inferior (*e.g.* metilo), alcoxi inferior (*e.g.* metoxi), hidroxi, amino ou trifluorometilo.

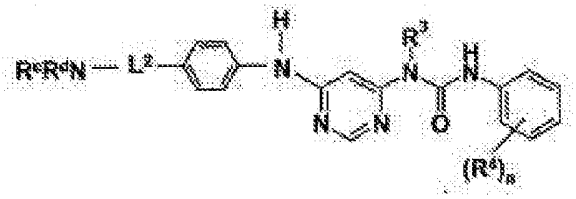
Também para serem mencionadas são por conseguinte os compostos das seguintes fórmulas (IV), (V), (VI) e (VII):



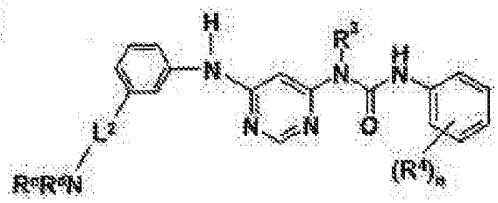
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

onde

$L^2NR^cR^d$ é em particular -Pip, -Morph, $-OCH_2Pip$, $-OCH_2Morph$, $-OCH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2Morph$, $-OCH_2CH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2CH_2Morph$, $-CH_2Pip$, $-CH_2Morph$, $-CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2Morph$, $-CH_2CH_2CH_2Pip$ e $-CH_2CH_2CH_2Morph$, ou é -C(O)Pip ou -C(O)Morph (ou com certeza estes heterociclos são trocados por um outro aqui descrito, ou noutras incorporações R^c e R^d formam uma estrutura não cíclica conforme previamente descrito);

L^2ANEL é em particular -ANEL, $-OCH_2$ANEL, $-OCH_2CH_2$ANEL, $-OCH_2CH_2CH_2$ANEL, $-CH_2$ANEL, $-CH_2CH_2$ANEL, $-CH_2CH_2CH_2$ANEL, ou é -C(O)ANEL, onde ANEL é em particular pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina, ou pode ser uma outra porção ANEL aqui revelada;

R^3 é conforme previamente descrito e é particularmente mas não necessariamente H;

R^4 é conforme previamente descrito e é particularmente mas não necessariamente selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, *e.g.* é 1, 2, 3, ou 4.

Em incorporações, ANEL ou um heterociclo formado

por $L^2NR^cR^d$ é substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, *e.g.* 1 ou 2 substituintes, selecionados de entre alquilo, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, haloalquilo, amino, mono ou dialquilamino, ciano, halogéneo, hidroxi ou hidroxi protegido, em que alquilo ou a parte alquilo de alcoxi e alcanoil(oxi) tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; exemplos de substituintes neste caso são metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl e OH. Piperazina ou piperidina substituída por N-alquilo são exemplares, como são as porções ANEL como uma classe substituída por um ou dois substituintes ou mais, selecionados de entre alquilo e haloalquilo (*e.g.* trifluorometilo). Como uma alternativa à substituição, pode não haver substituição.

A presente invenção também diz respeito ao uso de um composto reivindicado num método de tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA) o qual compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto reivindicado.

As serina/treonina-cinases Raf são componentes essenciais do módulo de sinalização Ras/proteína-cinase ativada por mitogénio (MAPK) que controlam um programa transcricional complexo em resposta a estímulos celulares externos. O código dos genes da Raf para serina-treonina-proteína específica-cinases altamente conservadas que são conhecidas por se ligarem ao oncogénio Ras. Elas são parte de um caminho de transdução de sinal que se acredita

consistir de tirosina-cinase recetoras, ras p21, proteína-cinases Raf, cinases Mek1 (ativadora da ERK ou MAPKK) e cinases ERK (MAPK), as quais por fim fosforilam fatores de transcrição. Neste caminho as cinases Raf são ativadas por Ras e fosforilam e ativam duas isoformas de proteína-cinase ativada por mitogénio (chamadas Mek1 e Mek2), que são treonina/tirosina-cinases de especificidade dual. Ambas as isoformas Mek ativam as cinases ativadas por mitogénio 1 e 2 (MAPK, também chamada Cinase Regulada por Ligando Extracelular 1 e 2 ou Erk1 e Erk2). As MAPKs fosforilam muitos substratos incluindo fatores de transcrição e fazendo isso estabelecem o seu programa transcricional. A participação da cinase Raf no caminho Ras/MAPK influencia e regula muitas funções celulares tal como proliferação, diferenciação, sobrevivência, transformação oncogénica e apoptose.

Não só o papel essencial mas também a posição da Raf em muitos caminhos de sinalização foram demonstrados a partir de estudos usando mutantes de Raf inibitória desregulados e dominantes em células de mamífero bem como a partir de estudos empregando organismos de modelo de técnicas bioquímicas e genéticas. Em muitos casos, a ativação de Raf por recetores que estimulam a fosforilação da tirosina celular está dependente da atividade da Ras, indicando que Ras funciona a montante da Raf. Após a ativação, Raf-1 em seguida fosforila e activa Mek1, resultando na propagação do sinal para efetores a jusante, tal como MAPK (proteína-cinase ativada por mitogénio)

(Crews *et al.*, *Cell*, **74** (1993) 215). As serina/treonina cinases Raf são consideradas como sendo efetores de Ras principais envolvidas na proliferação de células de animal (Avruch *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, **19** (1994) 279).

A cinase Raf tem três isoformas distintas, Raf-1 (c-Raf), A-Raf e B-Raf, distinguidas pela sua habilidade de interagir com Ras, para ativar MAPK caminho da cinase, distribuição de tecido e localização subcelular (Marias *et al.*, *Biochem. J.*, **351** (2000) 289-305,; Weber *et al.*, *Oncogene*, **19** (2000) 169-176; Pritchard *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **15** (1995) 6430-6442).

Estudos recentes têm mostrado que a mutação de B-Raf na pele nevi é um passo crítico na iniciação da neoplasia de melanócito (Pollock *et al.*, *Nature Genetics*, **25** (2002) 1-2). Além disso, estudos mais recentes têm feito emergir que a ativação da mutação no domínio de cinase de B-Raf ocorre em cerca de 66% dos melanomas, 12% do carcinoma do cólon e 14% do cancro do fígado (Davies *et al.*, *Nature*, **417** (2002) 949-954) (Yuen *et al.*, *Cancer Research*, **62** (2002) 6451-6455) (Brose *et al.*, *Cancer Research*, **62** (2002) 6997-7000).

Os inibidores do caminho Raf/MEK/ERK ao nível das cinases Raf podem potencialmente ser eficazes como agentes terapêuticos contra tumores com tirosina-cinases recetoras sobreexpressas ou mutadas, tirosina-cinases intracelulares ativadas, tumores com Grb2 expressa de modo aberrante (uma

proteína adaptadora que permite a estimulação de Ras pelo fator de permuta Sos) bem como tumores abrigando mutações em ativação da própria Raf. Em ensaios clínicos anteriores um inibidor de cinase Raf-1, que também inibe B-Raf, tem-se mostrado prometedor como agente terapêutico em terapia do cancro (Crump, *Current Pharmaceutical Design*, **8** (2002) 2243-2248; Sebastien *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, **8** (2002) 2249-2253).

A disrupção da expressão da Raf em linhas celulares através da aplicação de tecnologia antissentido de RNA tem mostrado suprimir a tumorgeneticidade mediada não só por Ras mas também por Raf (Kolch *et al.*, *Nature*, **349** (1991) 416-428; Monia *et al.*, *Nature Medicine*, **2(6)** (1996) 668-675).

Como exemplos de cinases inibidas pelos compostos da revelação podem ser mencionadas c-Abl e Bcr-Abl, em particular, a inibição de Bcr-Abl pode ser mencionada. Uma outra cinase inibida é a tirosina-cinase recetora VEGF-R, em particular o recetor KDR do VEGF (VEGF-R2). Os compostos da presente invenção também inibem formas mutantes das cinases Bcr-Abl. Os compostos revelados são apropriados para a inibição de uma ou mais destas e/ou outras proteínas tirosina-cinases e/ou a tirosina-cinase não recetora Raf, e/ou para a inibição de mutantes destas enzimas. Tendo em vista estas atividades, os compostos podem ser usados para o tratamento de doenças relacionadas com, especialmente,

atividade aberrante ou excessiva de tais tipos de cinases, especialmente aquelas mencionadas.

Por exemplo, como inibidores da atividade da tirosina-cinase recetora de VEGF, os compostos da invenção podem primariamente inibir o crescimento de vasos sanguíneos e são por isso, por exemplo, eficazes contra numerosas doenças associadas com angiogénese desregulada, especialmente doenças causadas por neovascularização ocular, especialmente retinopatias, tal como retinopatia diabética ou degeneração macular relacionada com a idade, psoríase, hemangioblastoma, tal como hemangioma, desordens proliferativas da célula mesangial, tal como doenças renais agudas e crónicas, *e.g.* nefropatia diabética, nefrosclerose maligna, síndromes da microangiopatia trombótica ou rejeição de transplante, ou especialmente doença renal inflamatória, tal como glomerulonefrite, especialmente glomerulonefrite mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémica, nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, diabetes, endometriose, asma crónica, e especialmente doenças neoplásicas (tumores sólidos, mas também leucemias e outro "tumores líquidos", especialmente aqueles expressando c-kit, KDR, Flt-1 ou Flt-3), tal como especialmente cancro da mama, cancro do cólon, cancro do pulmão (especialmente cancro do pulmão de pequena célula), cancro da próstata ou sarcoma de Kaposi. Um composto de Fórmula I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* ou IX* (ou sua fórmula exemplar) (ou um seu N-óxido) inibe o

crescimento de tumores e é especialmente adequado para a prevenção da disseminação metastática de tumores e o crescimento de micrometástases.

Uma classe de cinases alvos dos compostos da presente invenção são mutantes de Bcr-Abl. Os mutantes Glu255→Lisina, Glu255→Valina ou Thr315→Isoleucina podem ser especialmente mencionados, mais especialmente o mutante Thr315→Isoleucina.

Outros mutantes de Bcr-Abl incluem Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val, Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His, Val379→lle, Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val, His396→Pro, Phe311→lle, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→lle, Glu459→Lys e Phe486→Ser.

Substituintes

As seguintes definições aplicam-se aos compostos da invenção conforme apropriado e expediente e se não mencionado de maneira diferente.

"Substituído", sempre que usado para uma porção, significa que um ou mais átomos de hidrogénio na respetiva porção, especialmente até 5, mais especialmente 1, 2 ou 3 dos átomos de hidrogénio são trocados independentemente uns dos outros pelo número correspondente de substituintes que

preferivelmente são independentemente selecionados de entre o grupo constituído por alquilo inferior, por exemplo metilo, etilo ou propilo, halo-alquilo inferior, por exemplo trifluorometilo, arilo C_6-C_{16}, especialmente fenilpiridina.

Arilo C_6-C_{16} é não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente 1, 2 ou 3 porções selecionadas de entre, por exemplo, alquilo inferior, halogéneo, carboxi, (alcoxi inferior)carbonilo, hidroxi, hidroxi eterificado ou esterificado, alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alcanoílo inferior, amino, amino mono ou dissubstituído, halo, halo-alquilo inferior, *e.g.* trifluorometilo, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, carbamoílo N-monossubstituído ou N,N-dissubstituído, N-alquil inferior-carbamoílo, N-(hidroxi-alquil inferior)--carbamoílo, tal como N-(2-hidroxietil-carbamoílo, ciano, ciano-alquilo inferior e nitro.

Os substituintes também incluem hidroxi, cicloalquilo C_3-C_{10}, especialmente ciclopropilo ou ciclo--hexilo, hidroxi-cicloalquilo C_3-C_8, tal como hidroxi--ciclo-hexilo, heterociclilo com 5 ou 6 átomos no anel e 1 a 3 heteroátomos no anel selecionados de entre O, N e S, especialmente piperidinilo, especialmente piperidin-1-ilo, piperazinilo, especialmente piperazin-1-ilo, morfolinilo, especialmente morfolin-1-ilo, hidroxi, alcoxi inferior, por exemplo metoxi, halo-alcoxi inferior, especialmente 2,2,2--trifluoroetoxi, fenil-alcoxi inferior, amino-alcoxi

inferior, tal como 2-aminoetoxi; alcanoiloxi inferior, hidroxi-alquilo inferior, tal como hidroximetilo ou 2-hidroxietilo, amino, amino mono ou dissubstituído, carbamoil-alcoxi inferior, N-alquil inferior-carbamoil--alcoxi inferior ou N,N-di-alquil inferior-carbamoil-alcoxi inferior, amidino, ureido, mercapto, N-hidroxi-amidino, guanidino, amidino-alquilo inferior, tal como 2-amidinoetilo, N-hidroxiamidino-alquilo inferior, tal como N-hidroxi-amidino-metilo ou -2-etilo, halogéneo, por exemplo fluoro, cloro, bromo ou iodo, carboxi, carboxi esterificado, alcoxi inferior-carbonilo, fenil-, naftil- ou fluorenil-alcoxi inferior-carbonilo, tal como benziloxicarbonilo, benzoílo, alcanoílo inferior, sulfo, alcano inferior-sulfonilo, por exemplo metanossulfonilo (CH_3--$S(O)_2$-), alquil inferior-tio, feniltio, fenil-alquil inferior-tio, alquil inferior-feniltio, alquil inferior-sulfinilo, fenilsulfinilo, fenil-alquil inferior-sulfinilo, alquil inferior-fenilsulfinilo, halogeno-alquil inferior-mercapto, halogeno-alquil inferior-sulfonilo, tal como especialmente trifluorometanossulfonilo, di-hidroxibora (-$B(OH)_2$), fosfono (-$P(=O)(OH)_2$), hidroxi-alcoxi inferior-fosforilo ou di-alcoxi inferior-fosforilo, carbamoílo, mono ou di-alquil inferior-carbamoílo, mono ou di-(hidroxi-alquil inferior)-carbamoílo, sulfamoílo, mono ou di-alquil inferior-aminossulfonilo, nitro, ciano-alquilo inferior, tal como cianometilo, e ciano, alcenilo inferior, alcinilo inferior.

É evidente que os substituintes estão apenas em

posições onde eles são quimicamente possíveis, sendo o perito na técnica capaz de decidir (ou experimentalmente ou teoricamente) sem esforço inapropriado quais substituições são possíveis e quais não são. Por exemplo, grupos amino ou hidroxi com hidrogénio livre podem ser instáveis se ligados a átomos de carbono com ligações insaturadas (*e.g.* olefínicas). Adicionalmente, será certamente entendido que os substituintes conforme listados acima podem eles próprios ser substituídos por qualquer substituinte, sujeito à restrição acima mencionada para substituições apropriadas conforme reconhecido pelo indivíduo perito.

Outras definições

Os termos gerais usados anteriormente e daqui em diante preferivelmente têm dentro do contexto desta revelação os seguintes significados, a menos que indicado de outra maneira:

O prefixo "inferior" indica um grupo (ou radical) tendo até e incluindo um máximo de 7 átomos em cadeia, especialmente até e incluindo um máximo de 4 átomos em cadeia. Classes particulares de alquilo e alifático compreendem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Sendo os radicais em questão ou lineares ou ramificados com única ou múltipla ramificação.

Alquilo inferior é preferivelmente alquilo com desde e incluindo 1 até e incluindo 7 átomos de carbono,

preferivelmente 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, e é linear ou ramificado; por exemplo, alquilo inferior é butilo, tal como *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, propilo, tal como *n*-propilo ou isopropilo, etilo ou metilo. Exemplo de alquilo inferior é metilo, propilo ou *terc*-butilo.

Onde a forma plural é usada para compostos, sais, e semelhantes, isto é tomado como significando também um único composto, sal, ou semelhantes.

Quaisquer átomos de carbono assimétricos podem estar presentes na configuração (R), (S) ou (R,S), preferivelmente na (R) ou (S). Os radicais tendo qualquer insaturação estão presentes na forma *cis*-, *trans*- ou (*cis*, *trans*). Os compostos podem por conseguinte estar presentes como misturas de isómeros ou como isómeros puros, preferivelmente como enantiómero-diastereómeros puros.

A invenção diz também respeito a possíveis tautómeros dos compostos revelados.

Tendo em vista a estreita relação entre as heteroaril-aril-ureias na forma livre e na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos novos compostos, tautómeros ou misturas tautoméricas e seus sais, qualquer referência anteriormente e daqui em diante a estes compostos, é para ser entendida como se referindo também aos correspondentes tautómeros destes

compostos, ou sais de qualquer destes, conforme apropriado e expediente e se não mencionado de maneira diferente.

Os tautómeros podem, *e.g.*, estar presentes em casos onde amino ou hidroxi, cada um com pelo menos uma ligação hidrogénio, estão ligados a átomos de carbono que estão ligados a átomos adjacentes por ligações duplas (*e.g.* tautomerismo cetoenol ou imina-enamina).

Onde "um composto ..., um seu tautómero, ou um seu sal ou semelhantes é mencionado, isto significa "um composto ..., um seu tautómero, ou um sal do composto ou do tautómero".

Por acilo quer-se dizer um radical orgânico correspondente ao resíduo de, por exemplo, um ácido orgânico do qual o grupo hidroxilo tenha sido removido, isto é, um grupo tendo a fórmula R-C(O)-, onde R pode em particular ser alifático ou alifático substituído, ou pode por exemplo ser um anel substituído ou não substituído mono ou bicíclico. Deste modo, R pode ser selecionado de entre grupo alquilo inferior C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo, benzilo ou fenetilo. De entre outros. Exemplo de acilo é alquil-carbonilo. Exemplos de grupos acilo, incluem, mas sem constituir limitação, formilo, acetilo, propionilo e butirilo. Acilo inferior é por exemplo formilo ou alquil inferior-carbonilo, em particular acetilo.

Alifático pode ter até 20, *e.g.* até 12, átomos de

carbono e é linear ou ramificado uma ou mais vezes; preferido é alifático inferior, especialmente alifático C_1-C_4. As porções alifáticas podem ser alquilo, alcenilo ou alcinilo; alcenilo e alcinilo podem conter uma ou mais, *e.g.* uma ou duas, ligações carbono-carbono insaturadas.

Alquilo pode ter até 20, *e.g.* até 12, átomos de carbono e é linear ou ramificado uma ou mais vezes; preferido é alquilo inferior, especialmente alquilo C_1-C_4, em particular metilo, etilo ou *i*-propilo ou *t*-butilo. Onde alquilo pode ser substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de entre aqueles mencionados acima sob o título "Substituintes". Alquilo não substituído, preferivelmente alquilo inferior, é especialmente preferido. O termo alquilo também abrange cicloalquilo conforme definido mais abaixo:

Alquilo pode ser facultativamente interrompido por um ou mais heteroátomos em cadeia, por exemplo -O-, formando deste modo, por exemplo, um encadeamento éter.

Cicloalquilo é preferivelmente cicloalquilo C_3-C_{10}, especialmente ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo, sendo cicloalquilo não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados de entre o grupo constituído pelos substituintes definidos acima sob o título "Substituintes".

Alcenilo pode ter uma ou mais ligação duplas e preferivelmente tem 2 a 20, mais preferivelmente até 12, átomos de carbono; é linear ou ramificado uma ou mais vezes (tanto quanto possível tendo em vista o número de átomos de carbono). É preferido alcenilo C_2-C_7, especialmente alcenilo C_3 ou C_4, tal como alilo ou crotilo. Alcenilo pode ser não substituído ou substituído, especialmente por um ou mais, mais especialmente até três, dos substituintes acima mencionados sob o título "Substituintes". Substituintes tais como amino ou hidroxi (com hidrogénio dissociável livre) preferivelmente não estão ligados a átomos de carbono que participam numa ligação dupla, e também outros substituintes que não são suficientemente estáveis são preferivelmente excluídos. Alcenilo não substituído, em particular alcenilo C_2-C_7, é preferido.

Alcinilo é preferivelmente uma porção com uma ou mais ligações triplas e preferivelmente tem 2 a 20, mais preferivelmente até 12, átomos de carbono; ele é linear ou ramificado uma ou mais vezes (tanto quanto possível tendo em vista o número de átomos de carbono). É preferido alcinilo C_2-C_7, especialmente alcinilo C_3 ou C_4, tal como etinilo ou propin-2-ilo. Alcinilo pode ser não substituído ou substituído, especialmente por um ou mais, mais especialmente até três, dos substituintes mencionados acima sob o título "Substituintes". Substituintes tais como amino ou hidroxi (com hidrogénio dissociável livre) preferivelmente não estão ligados a átomos de carbono que participam numa ligação tripla, e também outros substituintes

que não são suficientemente estáveis são preferivelmente excluídos. Alcinilo não substituído, em particular alcinilo C_2-C_7, é preferido.

Um grupo arilo é um radical aromático e pode ser heterocíclico ou carbocíclico. Preferivelmente, arilo é carbocíclico e está ligado à molécula via uma ligação localizada num átomo de carbono do anel aromático do radical (ou facultativamente ligado via um grupo de ligação, tal como -O- ou -CH_2-). Preferivelmente arilo tem um sistema em anel de não mais do que 16 átomos de carbono e é preferivelmente mono, bi ou tricíclico e pode ser completamente ou parcialmente substituído, por exemplo substituído por pelo menos dois substituintes. Preferivelmente, arilo é selecionado de entre fenilo, naftilo, indenilo, azulenilo e antrilo, e é preferivelmente em cada caso não substituído ou alquilo inferior, especialmente metilo, etilo ou *n*-propilo, halo (especialmente fluoro, cloro, bromo ou iodo), halo-alquilo inferior (especialmente trifluorometilo), hidroxi, alcoxi inferior (especialmente metoxi), halo-alcoxi inferior (especialmente 2,2,2-trifluoroetoxi), amino-alcoxi inferior (especialmente 2-aminoetoxi), alquil inferior (especialmente metilo ou etilo)-carbamoílo, N-(hidroxi-alquil inferior)-carbamoílo (especialmente N-(2-hidroxietil)-carbamoílo) e/ou sulfamoil-arilo substituído, especialmente um fenilo substituído ou não substituído correspondente. Também, os grupos heterocíclicos podem ser aqui mencionados, conforme definido abaixo.

Qualquer grupo carbocíclico compreende especialmente 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono em anel e pode ser aromático (arilo) ou não aromático. Onde o carbociclo é não aromático, ele pode ser saturado ou insaturado. Carbociclos especialmente preferidos são fenilo, ciclo-hexilo e ciclopentilo.

Heterociclilo (ou grupo heterocíclico) é preferivelmente um radical heterocíclico que é insaturado, saturado ou parcialmente saturado e é preferivelmente um monocíclico ou num aspeto mais largo da invenção anel bicíclico ou tricíclico; tem 3 a 24, mais preferivelmente 4 a 16 átomos no anel. Os heterociclos podem conter um ou mais, preferivelmente um a quatro, especialmente um ou dois heteroátomos que formam anel selecionados de entre o grupo constituído por azoto, oxigénio e enxofre, o anel preferivelmente tendo 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos no anel. Os heterociclos podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais, especialmente 1 a 3, substituintes independentemente selecionados de entre o grupo constituído pelos substituintes definidos acima sob o título "Substituintes". O heterociclo especialmente é um grupo selecionado de entre o grupo constituído por oxiranilo, azirinilo, 1,2-oxatiolanilo, imidazolilo, tienilo, furilo, tetra-hidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, piraniol, tiazolilo, isotia-

zolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidilo, especialmente piperidin-1-ilo, piperazinilo, especialmente piperazin-1-ilo, piridazinilo, morfolinilo, especialmente morfolino, tiomorfolinilo, especialmente tiomorfolino, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, tetra-hidroquinolilo, tetra-hidroisoquinolilo, deca-hidroquinolilo, octa-hidroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo e cromanilo, cada um destes radicais sendo não substituído ou substituído por um a dois radicais selecionados de entre o grupo constituído por alquilo inferior, especialmente metilo ou *terc*-butilo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, e halo, especialmente bromo ou cloro. Heterociclilo não substituído, especialmente piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino ou morfolino, é preferido.

Qualquer grupo heterocíclico compreende especialmente cinco ou seis átomos em cadeia dos quais pelo menos um é um heteroátomo selecionado de entre N, O ou S. Heterociclos especialmente preferidos são piridina, pirrolidina, piperidina e morfolina.

Amino mono ou dissubstituído pode ser um grupo amino substituído por um ou mais dos substituintes conforme listado sob o cabeçalho "Substituintes" e pode formar um grupo amino secundário ou terciário e/ou é especialmente um amino e tendo a fórmula NR^k_2, NR^kOH, NR^kCOR^k (*e.g.* NHCO-alquilo), NR^kCOOR^k (*e.g.* NR^kCOO-alquilo), $NR^kC(NR^k)H$ (*e.g.* $NHC(NH)H$), $NR^kC(NR^k)NR^kOH$ (*e.g.* $NHC(NH)NHOH$), $NR^kC(NR^k)NR^kCN$, (*e.g.* $NHC(NH)NHCN$), $NR^kC(NR^k)NR^kCOR^k$, (*e.g.* $NHC(NH)NHCOR^k$), $NR^kC(NR^k)NR^kR^2$, (*e.g.* $NHC(NH)NHR^k$), $N(COOR^k)C(NH_2)=NCOOR^k$, (*e.g.* $N(COOR^k)C(NH_2)=NCOOR^k$), onde cada R^k é independentemente selecionado de entre os substituintes conforme listados sob o cabeçalho "Substituintes" e pode especialmente ser selecionado de entre hidrogénio, hidroxi, alquilo, alquilo substituído, alquilo inferior, tal como metilo; hidroxi-alquilo inferior, tal como 2-hidroxietilo; halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como metoxietilo; alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heterociclilo, alcanoílo inferior, tal como acetilo; benzoílo, benzoílo substituído, fenilo, fenil-alquilo inferior, tal como benzilo ou 2-feniletilo.

Qualquer grupo R^k pode ser substituído pelos substituintes conforme definido sob o cabeçalho "Substituintes" e os substituintes podem ser selecionados, preferivelmente um ou dois, de entre nitro, amino, halogéneo, hidroxi, ciano, carboxi, alcoxi inferior--carbonilo, alcanoílo inferior, e carbamoílo; e fenil--alcoxi inferior-carbonilo.

Como tal, grupos amino substituído exemplares são N-alquil inferior-amino, tal como N-metilamino, N,N-di--alquil inferior-amino, N-alquil inferior-aminoamino-alquilo inferior, tal como aminometilo ou 2-aminoetilo, hidroxi-alquil inferior-amino, tal como 2-hidroxietilamino ou 2-hidroxipropilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como metoxietilo, fenil-alquil inferior-amino, tal como benzil-amino, N,N-di-alquil inferior-amino, N-fenil-alquil inferior-N-alquil inferior-amino, N,N-di-alquil inferior-fenil-amino, alcanoil inferior-amino, tal como acetilamino, benzoilamino, fenil-alcoxi inferior-carbonilamino, carbamoílo ou aminocarbonilamino, amino-alquil inferior-oxifenil-amino, sulfamoilfenilamino, [N-(hidroxi-alquil inferior)-carbamoil]-fenilamino. Um exemplo de um amino substituído é um amino substituído por um ciclo-hexilo 4-substituído, por exemplo ciclo-hexan-4-ol.

Amino dissubstituído também pode ser alquileno inferior-amino, *e.g.* pirrolidino, 2-oxopirrolidino ou piperidino; oxa-alquileno inferior-amino, *e.g.* morfolino, ou aza-alquileno inferior-amino, *e.g.* piperazino ou piperazino N-substituído, tal como N-metilpiperazina, N-metoxicarbonilpiperazino, carbamoílo N-monossubstituído ou N,N-dissubstituído, N-alquil inferior-carbamoílo ou N-(hidroxi-alquil inferior)-carbamoílo, tal como N-(2-hidroxietilo)-carbamoílo. É também contemplado que um alcanoilamino se estende a um carbamato, tal como éster de metilo do ácido carbâmico.

Halogénio (halo) é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo, mais especialmente cloro ou flúor.

Hidroxi eterificado é especialmente alquil C_8-C_{20}--oxi, tal como *n*-deciloxi, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi, ou *terc*-butiloxi, fenil--alcoxi inferior, tal como benziloxi, feniloxi, halogeno--alcoxi inferior, tal como trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi ou 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, ou alcoxi inferior que é substituído por heteroarilo mono ou bicíclico compreendendo um ou dois átomos de azoto, preferivelmente alcoxi inferior que é substituído por imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, pirrolilo, benzimidazolilo, tal como 1-benzimidazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- ou 4--piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo ou tiazolilo.

Hidroxi esterificado é especialmente alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, alcoxi inferior-carboniloxi, tal como *terc*-butoxicarboniloxi, ou fenil-alcoxi inferior-carboniloxi, tal como benziloxicarboniloxi.

Carboxi esterificado é especialmente alcoxi inferior-carbonilo, tal como *terc*-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo, fenil-alcoxi inferior-carbonilo, ou feniloxicarbonilo.

Alcanoílo é alquilcarbonilo, especialmente alcanoílo inferior, *e.g.* acetilo. A parte alquilo do grupo alcanoílo pode ser substituída para formar uma porção R^{10}.

Carbamoílo N-mono ou N,N-dissubstituído é especialmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre alquilo inferior, fenil-alquilo inferior e hidroxi-alquilo inferior, ou alquileno inferior, oxa-alquileno inferior ou aza-alquileno inferior facultativamente substituído no átomo de azoto terminal.

Os sais são especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), especialmente se eles são grupos que formam sal.

Os grupos que formam sal são grupos ou radicais tendo propriedades básicas ou acídicas. Os compostos tendo pelo menos um grupo básico ou pelo menos um radical básico, por exemplo amino, um grupo amino secundário não formando uma ligação peptídica ou um radical piridilo, pode formar sais de adição de ácido, por exemplo com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou um ácido fosfórico, ou com ácidos orgânicos carboxílicos ou sulfónicos adequados, por exemplo ácidos alifáticos mono ou dicarboxílicos, tais como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succí-

nico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico ou ácido oxálico, ou aminoácidos tais como arginina ou lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tais como ácido benzóico, ácido 2-fenoxi-benzóico, ácido 2-acetoxi-benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácidos carboxílicos aromáticoalifáticos, tais como ácido mandélico ou ácido cinâmico, ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tais como ácido nicotínico ou ácido isonicotínico, ácidos alifáticossulfónicos, tais como metano-, etano- ou 2-hidroxietano-sulfónico ácido, ou ácidos aromáticossulfónico, por exemplo ácido benzeno-, *p*-tolueno- ou naftaleno-2-sulfónico. Quando vários grupos básicos estão presentes, podem ser formados mono ou polissais de adição de ácido.

Compostos tendo grupos acídicos, um grupo carboxi ou um grupo hidroxi fenólico, podem formar sais de metal ou amónio, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio sais, ou sais de amónio com amónia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo trietilamina ou tri-(2-hidroxietil)-amina, ou bases heterocíclicas, por exemplo *N*-etilpiperidina ou *N,N'*--dimetilpiperazina. São possíveis misturas de sais.

Compostos tendo ambos os grupos acídico e básico podem formar sais internos.

Para os propósitos de isolamento ou purificação,

bem como no caso de compostos que são usados ainda como intermediários, é também possível usar sais farmaceuticamente inaceitáveis, *e.g.* os picratos. Apenas sais farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos podem ser usados para propósitos terapêuticos, contudo, e estes aqueles são por conseguinte preferidos.

Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição de ácido, preferivelmente com ácidos orgânicos ou inorgânicos, a partir de compostos de Fórmula (I) (ou uma sua fórmula exemplar) com um átomo de azoto básico, especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogéneo, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico ou sulfâmico, por exemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido lático, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tais como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclo-hexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano- ou etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido 1,5-

naftalenodissulfónico, ácido 2-, 3- ou 4-metilbenzenossulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclo-hexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil- ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos protónicos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

Na presença de radicais carregados negativamente, tais como carboxi ou sulfo, os sais também pode ser formados com bases, *e.g.* sais de metal ou de amónio, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio sais, ou sais de amónio com amónia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo trietilamina ou tri-(2-hidroxietil)-amina, ou bases heterocíclicas, por exemplo *N*-etilpiperidina ou *N*,*N*'-dimetilpiperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, um composto de Fórmula (I) (ou uma sua fórmula exemplar) também pode formar sais internos.

Para os propósitos de isolamento ou purificação, é também possível usar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, apenas sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são empregues (onde aplicável na forma de preparações farmacêuticas), e estes são por conseguinte preferidos.

Tendo em vista a estreita relação entre os novos compostos na forma livre e aqueles na forma de seus sais,

incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos livres anteriormente e daqui em diante é para ser entendida como se referindo também aos correspondentes sais, conforme apropriado e expediente.

Os compostos de Fórmula (I) (ou suas fórmulas exemplares) e seus N-óxidos têm propriedades farmacológicas valiosas, conforme descrito anteriormente e daqui em diante.

BIOLOGIA

A eficácia dos compostos da invenção como inibidores atividade de tirosina-cinase recetora de Bcr-Abl, EGF-R, VEGF-R2 (KDR) e FGFR3 (KDR) pode ser demonstrada como segue:

Teste para a atividade contra Bcr-Abl:

A linha celular progenitora mieloide de murino 32Dcl3 transfetada com o vector pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) de expressão de p210 Bcr-Abl foi obtida em J. Griffin (Dana Faber Cancer Institue, Boston, MA, USA). As células expressam a proteína de fusão Bcr-Abl com uma cinase abl constitutivamente activa e proliferam fator de crescimento independente. As células são expandidas em RPMI 1640 (AMIMED), soro bovino fetal 10%, glutamina 2 mM (Gibco) ("meio completo"), e um estoque de trabalho é

preparado por congelação alíquotas de 2 × 10^6 células por frasco em meio de congelação (FCS 95%, DMSO 5% (SIGMA)). Após descongelamento, as células são usadas durante no máximo 10-12 passagens para os experimentos. O domínio SH3 do anticorpo anti-abl cat. nº 06.466 de Upstate Biotechnology é usado para ELISA. Para a deteção da fosforilação de bcr-abl, o anticorpo Ab PY20 anti-fosfotirosina, rotulado com fosfatase alcalina (PY10(AP)) de ZYMED (cat. nº 03-7722) é usado. Como composto de comparação e referência, (N-{5-[4-(4-metil-piperazino--metilo)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2--pirimidina-amina, na forma do sal metanossulfonato (monomesilato) (STI571) (comercializado como Gleevec® ou Glivec®, Novartis) é usado. Uma solução de estoque de 10 mM é preparada em DMSO e guardada a -20 °C. Para os ensaios celulares, a solução de estoque é diluída em meio completo em dois passos (1:100 e 1:10) para produzir uma concentração de partida de 10 μM seguido por preparação de diluições três vezes em série em meio completo. Nenhuns problemas de solubilidade são encontrados usando este procedimento. Os compostos de teste são tratados analogamente. Para o ensaio, 200 000 células 32D-bcr/abl em 50 μL são semeadas por cavidade em placas de cultura de tecido de 96 cavidades de fundo redondo. 50 μL por cavidade de diluições três vezes em série do composto de teste são adicionados às células em triplicados. A concentração final do composto de teste está no intervalo *e.g.* de 5 μM até 0,01 μM. As células não tratadas são usadas como controlo. O composto é incubado em conjunto com as células durante

90 min a 37 °C, CO_2 5%, seguido por centrifugação das placas de cultura de tecido a 1300 rpm (Beckman GPR centrífuga) e remoção dos sobrenadante por aspiração cuidadosa tendo cuidado em não remover qualquer das células em pélete. Os péletes celulares são lisados por adição de 150 µL de tampão de lise (Tris 50 mM/HCl, pH 7,4, cloreto de sódio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 1% (detergente não iónico, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), ortovanadato de sódio 2 mM, 1 mM fluoreto de fenilmetilsulfonilo, aprotinina 50 µg/mL e leupeptina 80 µg/mL) e ou usados imediatamente para o ELISA ou guardados congelados a -20 °C até à utilização. O anticorpo de domínio SH3 do anti-abl é revestido em 200 ng em 50 µL de PBS por cavidade a placas ELISA pretas (placas pretas Packard HTRF-96; 6005207) durante a noite a 4 °C. Após lavagem 3× com 200 µL/cavidade de PBS contendo Tween 20 0,05% (PBST) e TopBlock 0,5% (Juro, Cat. n° TB 232010), os sítios de ligação de proteína residual são bloqueados com PBST 200 µL/cavidade, TopBlock 3% durante 4 h à temperatura ambiente, seguido por incubação com 50 µL lisados de células não tratadas ou tratadas com composto de teste (20 µg de proteína total por cavidade) durante 3-4 h a 4 °C. Após lavagem 3×, 50 µL/cavidade de PY20(AP) (Zymed) diluído a 0,5 µg/mL em tampão de bloqueamento são adicionados e incubados durante a noite (4 °C). Para todos os passos de incubação, as placas são cobertas com vedantes de placa (Costar, cat. n° 3095). Finalmente, as placas são lavadas outras três vezes com tampão de lavagem e uma vez com água desionizada antes da adição de 90 µL/cavidade do

AP substrato CPDStar RTU com Emerald II. AS placas agora vedadas com vedantes de placa Packard Top Seal™-A (cat. n° 6005185) são incubadas durante 45 min à temperatura ambiente no escuro e a luminescência é quantificada medindo as contagens por segundo (CPS) com um Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Top Count). Para a versão otimizada final do ELISA, 50 μL dos lisados das células crescidas, tratadas e lisadas em placas de 96 cavidades de cultura de tecido, são transferidos diretamente destas placas para as placas de ELISA que são pré-revestidas com 50 ng/cavidade de domínio SH3 do AB 06-466 policlonal de coelho de Upstate. A concentração de AB PY20 antifosfotirosina (AP) pode ser reduzida para 0,2 μg/mL. A lavagem, bloqueamento e incubação com o substrato luminescente são como acima. A quantificação é alcançada como segue: a diferença entre a leitura do ELISA (CPS) obtida com os lisados das células 32D-bcr/abl não tratadas e a leitura para o ensaio de fundo (todos os componentes, mas sem lisado celular) é calculada e tomada como 100% refletindo a proteína bcr-abl constitutivamente fosforilada presente nestas células. A atividade do composto na atividade da cinase bcr-abl é expressa como percentagem de redução da fosforilação de bcr-abl. Os valores para a CI_{50} são determinados a partir das curvas de resposta à dose por inter ou extrapolação gráfica. Os compostos da invenção aqui preferivelmente mostram valores CI_{50} no intervalo desde 15 nM a 500 μM, mais preferivelmente de 15 nM a 200 μM.

Para ensaios celulares, os compostos são dissolvidos em DMSO e diluídos com meio completo para produzir uma concentração de partida de 10 μM seguido por preparação de diluições 3 vezes em série em meio completo. Células 32D ou Ba/F3 expressando mutantes ou 'wt'-Bcr-Abl ou Bcr-Abl (*e.g.* T-315-1) foram semeadas a 200 000 células em 50 μL de meio completo são semeadas por cavidade em placas de cultura de tecido de 96 cavidades de fundo redondo. 50 μL por cavidade de diluições 3 vezes em série do composto de teste são adicionados às células em triplicado. Células não tratadas são usadas como controlo. O composto é incubado em conjunto com as células durante 90 min a 37 °C, CO_2 5%, seguido por centrifugação das placas de cultura de tecido a 1300 rpm (centrífuga Beckmann GPR) e remoção dos sobrenadantes por aspiração cuidadosa tendo cuidado em não remover quaisquer das células peletizadas. Os péletes celulares são lisados por adição de 150 μL de tampão de lise (Tris 50 mM/HCl, pH 7,4, cloreto de sódio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 1%, ortovanadato de sódio 2 mM, PMSF 1 mM, aprotinina 50 μg/mL e leupeptina 80 μg/mL) e ou usados imediatamente para o ELISA ou guardados congelados nas placas a -20 °C até à utilização.

O domínio SH3 do anti-abl policlonal de coelho AB 06-466 de Upstate foi revestido a 50 ng em 50 μL de PBS por cavidade para placas pretas de ELISA (Packard HTRF-96 placas pretas; 6005207) durante a noite a 4 °C. Após lavagem 3 vezes com 200 μL/cavidade de PBS contendo Tween20

0,05% (PBST) e TopBlock 0,5% (Juro), os sítios de ligação de proteína residual são bloqueados com 200 µL/cavidade de PBST, TopBlock 3% durante 4 h à temperatura ambiente seguido por incubação com 50 L de lisados de células não tratadas ou tratadas com composto (20 µg de proteína total por cavidade) durante 3-4 h a 4 °C. Após 3 lavagens, 50 µL/cavidade de Ab PY20(AP) anti-fosfotirosina rotulada com fosfatase alcalina (Zymed) diluída a 0,2 µg/mL em tampão de bloqueamento são adicionados e incubados durante a noite (4 °C). Para todos os passos de incubação as placas são cobertas com vedantes de placa (Costar). Finalmente, as placas são lavadas outras três vezes com tampão de lavagem e uma vez com água desionizada antes da adição de 90 µL/cavidade do AP-substrato CDPStar RTU com Emerald II. As placas, agora vedadas com vedantes de placa Packard TopSeal™-A, são incubadas durante 45 min à temperatura ambiente no escuro e a luminescência é quantificada medindo as contagens por segundo (CPS) com um Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Top Count).

A diferença entre a leitura do ELISA (CPS) obtida com os lisados das células 32D-bcr/abl não tratadas e a leitura para o ensaio de fundo (todos os componentes, mas sem lisado celular) é calculada e tomada como 100% refletindo a proteína bcr-abl constitutivamente fosforilada presente nestas células. A atividade do composto na atividade da cinase Bcr-Abl é expressa como percentagem de redução da fosforilação de Bcr-Abl. Os valores para a CI_{50} (e CI_{90}) são determinados a partir das curvas de resposta à dose por extrapolação gráfica.

Os compostos da invenção aqui preferivelmente mostram valores CI_{50} abaixo de 500 nM para a inibição da autofosforilação e inibição da proliferação independente de IL-3 de mutantes de Bcr-Abl em células transfetadas Ba/F3, em particular T315I.

As células 32D cl3 foram obtidas no American Type Culture Collection (ATCC CRL11346) e as células Ba/F3 no «German Collection of Microorganisms and Cell Cultures» (DSMZ, Braunschweig e DSMZ No. ACC 300)

Palacios *et al.*, *Nature*, **309** (1984) 126, PubMed ID 6201749.

Palacios *et al.*, *Cell*, **41** (1985) 727, PubMed ID 3924409.

As células Ba/F3.p210 e as células 32D cl3 hematopoiéticas de murino, (células 32D p210) foram obtidas por transfetando a linha celular Ba/F3 hematopoiética de murino dependente de IL-3- com um vector pGD contendo p21 OBCR-ABL (B2A2) cDNA.

Daley e Baltimore, 1988; Sattler *et al.*, 1996; Okuda *et al.*, 1996.

G. Q. Daley, D. Baltimore, "Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the

chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL protein" *in PNAS*, **85** (1988) 9312-9316.

M. Sattler, R. Salgia, K. Okuda, N. Uemura, M. A. Durstin, E. Pisick *et al.*, «The proto-oncogene product p120CBL and the adaptor proteins CRKL and c-CRK link c-ABL, p190BCR-ABL and p210BCR-ABL to the phosphatidylinositol-3' kinase pathway» *in Oncogene*, **12** (1996), 839-46.

K. Okuda, T. R. Golub, D. G. Gilliland, J. D. Griffin, «p210BCR-ABL, p190BCR-ABL, and TEL/ABL activate similar signal transduction pathways in hematopoietic cell lines» *Oncogene*, **13** (1996) 1147-52.

Teste para a atividade contra c-KIT

O vetor dador de baculovírus pFbacGOI GIBCO é usado para gerar um baculovírus recombinante que expressa os aminoácidos 544-976 da região de aminoácido do domínio de cinases citoplásmico de c-Kit humano. As sequências de codificação para o domínio citoplásmico de c-Kit é amplificado por PCR de uma biblioteca de c-DNA de útero humano (Clontech). O fragmento de DNA amplificado e o vetor pFbacG0I são tornados compatíveis para ligação por digestão com BamH1 e EcoRI. A ligação destes fragmentos de DNA resulta no plasmídio dador de baculovírus c-Kit. A produção dos vírus, a expressão de proteínas em células Sf9 e a purificação das proteínas fundidas a GST são realizadas como segue:

***Produção de vírus*:**

O vetor de transferência pFbacG0I-c-Kit contendo o domínio de cinase c-Kit é transfetado na linha celular DH10Bac (GIBCO) e as células transfetadas são emplacadas em placas de ágar seletivas. As colónias sem inserção da sequência de fusão no genoma viral (realizado pelas bactérias) são azuis. As colónias brancas isoladas são apanhadas e o DNA viral (bacmid) é isolado das bactérias por procedimentos purificação de plasmídio padrão. As células Sf9 ou células Sf21 American Type Culture Collection são em seguida transfetadas em frascos de 25 cm^2 com o DNA viral usando reagente Cellfectin.

Determinação da expressão de proteína em pequena escala em células Sf9:

Meio contendo vírus é recolhido da cultura celular transfetada e usado para infeção para aumentar o seu título. O meio contendo vírus obtido após duas voltas de infeção é usado para expressão de proteína em pequena escala. Para expressão de proteína em pequena escala 100 cm^2 placas redondas de cultura de tecido são semeadas com 5×10^7 células/placa e infetadas com 1 mL de meio contendo vírus (approx. 5 mol). Após 3 dias as células são separadas da placa por esmagamento e centrifugadas a 500 rpm durante 5 min. Os péletes celulares de 10-20, placas de 100 cm^2, são ressuspensos em 50 mL de tampão de lise arrefecido em gelo (Tris 25 mM-HCl, pH 7,5, EDTA 2 mM, NP-40 1%, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). As células são agitadas em

gelo durante 15 min e em seguida centrifugadas a 5000 rpm durante 20 min.

Purificação de proteína marcada com GST:

O lisado de células centrifugadas é carregado numa coluna de 2 mL de glutationa-sepharose (Pharmacia) e lavado três vezes com 10 mL de Tris 25 mM -HCl, pH 7,5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. A proteína marcada com GST é eluída por 10 aplicações (1 mL cada) de Tris 25 mM-HCl, pH 7,5, glutationa reduzida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol 10% e guardada a -70 °C.

Ensaio de cinase:

Os ensaios de proteína tirosina-cinase com GST-c-Kit purificado são realizados num volume final de 30 μL contendo 200-1800 ng da proteína enzima (dependendo da atividade específica), Tris 20 mM-HCl, pH 7,6, $MnCl_2$ 3 mM, $MgCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 10 μM, poli(Glu,Tyr) 4:1 5 μg/mL, DMSO 1%, ATP ($[\gamma^{33}P]$ATP 0,1 μCi) 1,0 μM. A atividade é ensaiada na presença ou ausência de inibidores, medindo a incorporação de ^{33}P de $[\gamma^{33}P]$ATP no substrato de poli(Glu,Tyr) 4:1. O ensaio (30 μL) é realizado em placas de 96 cavidades à temperatura ambiente durante 20 min sob condições descritas abaixo e terminado pela adição de 20 μL de EDTA 125 mM. Subsequentemente, 40 μL da mistura reacional são transferidos para membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente embebida durante 5 min com metanol, lavada com água, em seguida embebida durante 5 min com H_3PO_4 0,5% e montada em vácuo múltiplo

com fonte de vácuo desligada. Após manchamento de todas as amostras, o vácuo é ligado e cada cavidade lavada com 200 μL de H_3PO_4 0,5%. As membranas são removidas e lavadas 4× num agitador com H_3PO_4 1,0% e uma vez com etanol. As membranas são contadas após secagem à temperatura ambiente, montando em armação de 96 cavidades Packard TopCount, e adição de 10 μL/cavidade de Microscint TM (Packard). Os valores CI_{50} são calculadas por análise de regressão linear da percentagem de inibição de cada composto em duplicado, em quatro concentrações (usualmente 0,01, 0,1, 1 e 10 μM). Uma unidade de atividade de proteína-cinase é definida como 1 nmol de ^{33}P-ATP transferido de [γ^{33}P]ATP para a proteína substrato por minuto por mg de proteína a 37 °C.

Teste para a atividade contra EphB4

A eficácia de compostos da fórmula I como inibidores ou cinases recetor de Ephrin B4 (EphB4) pode ser demonstrada como segue:

Geração de vetores de expressão de fusão GST Bac-to-Bac™ (Invitrogen Life Technologies, Basileia, Suíça):

Regiões de codificação citoplasmáticas inteiras citoplasmáticas da classe EphB são amplificadas por PCR de bibliotecas de cDNA derivadas de placenta ou cérebro humanos, respetivamente. Baculovírus recombinantes são gerados expressando a região de aminoácido 566-987 do recetor EphB4 humano (SwissProt Database, N° de Acessão P54760). A sequência de GST é clonada no vetor pFastBad®

(Invitrogen Life Technologies, Basileia, Suíça) e PCR amplificado. Domínios do recetor de EphB4 codificando cDNAs, respetivamente são clonados em 3'primer da estrutura para a sequência GST neste vetor FastBad modificado para gerar vectores dadores pBac-to-Bac™. Colónias isoladas crescendo da transformação são inoculadas para darem durante a noite culturas para a preparação de plasmídio em pequena escala. A análise de enzima de restrição de DNA de plasmídio revela vários clones que contêm inserções do tamanho desejado. Por sequenciação automatizada as inserções e aproximadamente 50 bp das sequências do vetor de flanco são confirmadas em ambas as espirais.

Produção de vírus:

Vírus para cada uma das cinases são feitos de acordo com o protocolo fornecido por GIBCO se não indicado de maneira diferente. Brevemente, vetores de transferência contendo os domínios de cinase são transfetados na linha celular DH10Bac (GIBCO) e colocados em placas de ágar seletivas. As colónias brancas isoladas são apanhadas e o DNA viral (bacmid) é isolado das bactérias por procedimentos de purificação de plasmídio padrão. As células Sf9 ou células Sf21 são em seguida transfetadas em frascos de 25 cm^2 com o DNA viral usando reagente Cellfectin de acordo com o protocolo.

Purificação de cinases marcadas com GST:

O lisado celular centrifugado é carregado numa coluna de 2 mL de glutatiões-sepharose (Pharmacia) e lavado

três vezes com 10 mL de Tris 25 mM -HCl, pH 7,5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. As proteínas marcadas com GST são eluídas por 10 aplicações (1 mL cada) de Tris 25 mM-HCl, pH 7,5, glutationa reduzida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol 10% e guardadas a -70 °C.

Ensaios de proteína-cinase:

As atividades de proteína-cinases são ensaiadas na presença ou ausência de inibidores, medindo a incorporação de ^{33}P de [$\gamma^{33}P$]ATP num polímero de ácido glutâmico e tirosina (poli(Glu,Tyr)) como substrato. Os ensaios de cinase com GST-EphB (30 ng) são realizados durante 15-30 min à temperatura ambiente num volume final de 30 μL_ contendo Tris 20 mM-HCl, pH 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, Na_3VO_4 0,01 mM, DMSO 1%, DTT 1 mM, poli(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma; St. Louis, Mo., USA) 3 μg/mL e 2,0-3,0 μM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0,1 μCi). O ensaio é terminado pela adição de 20 μL de EDTA 125 mM. Subsequentemente, 40 μL da mistura reacional são transferidos para membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente embebida durante 5 min com metanol, lavados com água, em seguida embebidos durante 5 min com H_3PO_4 0,5% e montados em vácuo múltiplo com fonte de vácuo desligada. Após manchamento de todas as amostras, o vácuo é conetado e cada cavidade lavada com 200 μL de H_3PO_4 0,5%. As membranas são removidas e lavadas 4× num agitador com H_3PO_4 1,0%, uma vez com etanol. As membranas são contadas após secagem à temperatura ambiente, montando em armação de 96 cavidades Packard TopCount, e adição de 10 μL/cavidade de Microscint™ (Packard). Os

valores CI_{50} são calculada por análise de regressão linear da percentagem de inibição de cada composto em duplicado, em quatro concentrações (usualmente 0,01, 0,1, 1 e 10 μM). Uma unidade de atividade de proteína-cinase é definida como 1 nmol de ^{33}P-ATP transferida de [γ^{33}P]ATP para a proteína substrato por minuto por mg de proteína a 37 °C.

Teste para a atividade contra EGF-R:

A inibição da atividade de tirosina-cinase EGF-R pode ser demonstrada usando métodos conhecidos, por exemplo usando o domínio intracelular recombinante do recetor de EGF [EGF-R ICD; ver, por exemplo, E. McGlynn *et al.*, *Europ. J. Biochem.*, **207** (1992) 265-275]. Comparados com o controlo sem inibidor, os compostos de fórmula I inibem a atividade de enzima por 50% (CI_{50}), por exemplo numa concentração desde 0,0005 a 0,5 μM, especialmente desde 0,001 a 0,1 μM.

Bem como ou em vez de inibição da atividade da tirosina-cinase EGF-R, os compostos de fórmula I também inibem outro membros desta família de recetores, como ErbB-2. A atividade inibitória (CI_{50}) está aproximadamente no intervalo de 0,001 ao 0,5 μM. A inibição da tirosina--cinase ErbB-2 (HER-2) pode ser determinada, por exemplo, analogamente ao método usado para a proteína tirosina--cinase EGF-R [ver C. House *et al.*, *Europ. J. Biochem.*, **140** (1984) 363-367]. A cinase ErbB-2 pode ser isolada, e a sua atividade determinada, por meio de protocolos conhecidos de per si, por exemplo de acordo com T. Akiyama *et al.*, *Science* **232** (1986) 1644.

Teste para a atividade contra VEGF-R2 (KDR):

A inibição da autofosforilação do recetor induzida por VEGF pode ser confirmada com mais experimentos *in vitro* em células tais como células CHO transfetadas, as quais expressam permanentemente o humano recetor VEGF-R2 (KDR), semeadas em meio de cultura completo (com soro bovino fetal 10% = FCS) em placas de cultura celular de 6 cavidades e incubadas a 37 °C sob CO_2 5% até elas mostrarem cerca de 80% de confluência. Os compostos a ser testados são em seguida diluídos em meio de cultura (sem FCS, com albumina de soro bovino 0,1%) e adicionados às células. (Os controlos compreendem meio sem compostos de teste). Após duas horas de incubação a 37 °C, VEGF recombinante é adicionado; a concentração final de VEGF é 20 ng/mL. Após mais cinco minutes de incubação a 37 °C, as células são lavadas duas vezes com PBS (salina tamponada por fosfato) arrefecida em gelo e imediatamente lisadas em 100 µL de tampão de lise por cavidade. Os lisados são em seguida centrifugados para remover os núcleos das células, e as concentrações de proteína dos sobrenadantes são determinadas usando um ensaio de proteína comercial (BIORAD). Os lisados podem em seguida ser ou imediatamente usados ou, se necessário, guardados a -20 °C.

Um ELISA de imunoabsorção é realizado para medir a fosforilação de VEGF-R2: um anticorpo monoclonal para VEGF-R2 (por exemplo Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin, Novartis ou anticorpo monoclonal comparável) é imobilizado sobre placas pretas de ELISA (OptiPlate™

HTRF-96 de Packard). As placas são em seguida lavadas e os restantes sítios de ligação de proteína livre são saturados com TopBlock® 3% (Juro, n° Cat. TB232010) em salina tamponada por fosfato com Tween 20® (polioxietileno (20)--monolaurato de sorbitano, ICI/Uniquema) (PBST). Os lisados celulares (20 μg de proteína por cavidade) são em seguida incubados nestas placas durante a noite a 4 °C em conjunto com um anticorpo antifosfotirosina acoplado com fosfatase alcalina (PY20:AP de Zymed). As placas são lavadas outra vez e a ligação do anticorpo antifosfotirosina ao recetor fosforilado capturado é em seguida demonstrada usando um substrato AP luminescente (CDP-Star, pronto a usar, com Emerald II; Applied Biosystems). A luminescência é medida num Packard Top Count Microplate Scintillation Counter. A diferença entre o sinal do controlo positivo (estimulado com VEGF) e o do controlo negativo (não estimulado com VEGF) corresponde à fosforilação de VEGF-R2 induzida por VEGF (=100%). A atividade das substâncias testadas é calculada como percentagem de inibição da fosforilação de VEGF-R2 induzida por VEGF, em que a concentração da substância que induz metade da inibição máxima é definida como CI_{50} (dose inibitória para 50% de inibição).

Teste para a atividade contra proteína-cinases recombinantes Ret (Ret-Men2A), Tie-2 (Tek) e FGFR3-K650E:

Clonagem e expressão de proteína-cinases recombinantes:

(Ret): O vetor dador de baculovírus pFB-GSTX3 foi usado para gerar um baculovírus recombinante que

expressa a região de aminoácido 658-1072 do domínio de cinase intracitoplásmico de intra-de Ret-Men2A humano que corresponde ao domínio de cinase tipo selvagem de Ret. A sequência de codificação para o domínio citoplásmico de Ret foi amplificado por PCR do pBABEpuro RET-Men2A de plasmídio que foi recebido de Dr. James Fagin, College of Medicine, University of Cincinnati (colaboração de Novartis). Os fragmentos de DNA amplificados e o vetor pFB-GSTX3 foram tornados compatíveis para ligação por digestão com Sall e Kpnl. A ligação destas fragmentos de DNA resultou no plasmídio dador de baculovírus pFB-GX3-Ret(-Men2A).

(Tie-2/Tek): O vetor dador de baculovírus pFbacG01 foi usado para gerar um baculovírus recombinante que expressa aminoácidos da região de aminoácido 773-1124 do domínio de cinase citoplásmico de Tek humana, N-terminalmente fundida a GST (proporcionado por Dr. Marine, Institute of Molecular Medicine, Freiburg, Alemanha, baseado numa Colaboração de Investigação). Tek foi reclonada no vetor de transferência pFbacG01 por excisão de EcoRI e ligação em pFbacG01 digesto de EcoRI (FBG-Tie2/Tek).

(FGFR-3-K650E): O vetor dador de baculovírus pFastBacGST2 foi usado para gerar um baculovírus recombinante que expressou os aminoácidos 411-806 da região de aminoácido (aa) do domínio citoplásmico de FGFR-3 humano, N-terminalmente fundido a GST (proporcionado Dr. Jim Griffin, Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA

baseado numa Colaboração de Investigação). Os aminoácidos 411-806 que codificam o DNA foram amplificados por PCR, inseridos no vetor pFastBac-GT2 para produzirem pFB-GT2--FGFR3-wt. Este plasmídio foi por sua vez usado para gerar uma codificação de vetor FGFR3(411-806) com uma mutação em K650 usando o Kit de Mutagénese dirigido ao sítio Stratagene XL para produzir pFB-GT2-FGFR3-K650E. A produção do vírus, a expressão de proteínas em células Sf9 e a purificação das proteínas fundidas a GST foram realizadas conforme descrito nas secções seguintes.

Produção de vírus:

Vetores de transferência contendo os domínios de cinase foram transfetados na linha celular DH10Bac (GIBCO) e colocados em placas de ágar seletivas. As colónias sem inserção da sequência de fusão no genoma viral (realizado pelas bactérias) são azuis. Colónias brancas isoladas foram apanhadas e o DNA viral (bacmid) isolado das bactérias por procedimentos de purificação de plasmídio padrão. Sf9 células ou células Sf21 foram em seguida transfetadas em frascos de 25 cm^2 com o DNA viral usando reagente Cellfectin.

Determinação da expressão de proteína em pequena escala em células Sf9:

Meio contendo vírus foi recolhido da cultura celular transfetada e usado para infeção para aumentar o seu título. O meio contendo vírus obtido após duas voltas

de infeção foi usado para expressão de proteína em pequena escala. Para a expressão de proteína em pequena escala, placas de cultura de tecido redondas de 100 cm^2 foram semeadas com 5 × 10^7 células/placa e infetadas com 1 mL de meio contendo vírus (aprox. 5 mol). Após 3 dias, as células foram raspadas da placa e centrifugadas a 500 rpm durante 5 min. Os péletes celulares de 10-20, placas de 100 cm^2, foram ressuspensos em 50 mL de tampão de lise arrefecido em gelo (Tris 25 mM-HCl, pH 7,5, EDTA 2 mM, NP-40 1%, DTT 1 mM, MSF 1 mMP). As células foram agitadas em gelo durante 15 min e em seguida centrifugadas a 5000 rpm durante 20 min.

Purificação de proteínas marcadas com GST:

O lisado celular centrifugado foi carregado numa coluna de 2 mL de glutationa-sepharose e lavado três vezes com 10 mL de Tris 25 mM-HCl, pH 7,5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. As proteínas marcadas com GST foram em seguida eluídas por 10 aplicações (1 mL cada) de Tris 25 mM-HCl, pH 7,5, glutationa reduzida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol 10% e guardada a -70 °C.

Medição da atividade de enzima:

Os ensaios de proteína tirosina-cinase com ou GST-Ret, GST-Tek ou GST-FGFR-3-K650E purificado foram realizados num volume final de 30 μL com concentrações finais dos seguintes componentes: Ret incluiu 15 ng de GST-Ret, Tris 20 mM-HCl, pH 7,5, $MnCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, poli(Glu,Tyr) 4:1 3 μg/mL, DMSO 1% e ATP ([γ^{33}P]ATP

0,1 μCi) 2,0 μM. Tek incluiu 150 ng de GST-Tek, Tris 20 mM-HCl, pH 7,5, $MnCl_2$ 3 mM, $MgCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0,01 mM, PEG 20 000 250 μg/mL, poli(Glu,Tyr) 4:1 10 μg/mL, DMSO 1% e ATP ([γ^{33}P]ATP 0,1 μCi) 4,0 μM. FGFR-3-K650E incluiu 10 ng de GST-FGFR-3-K650E, Tris 20 mM-HCl, pH 7,5, $MnCl_2$ 3 mM, $MgCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, PEG 20 000 0,01 mM, poli(Glu,Tyr) 4:1 10 μg/mL, DMSO 1% e ATP ([γ^{33}P]ATP 0,1 μCi) 4,0 μM. A atividade foi ensaiada na presença ou ausência de inibidores, medindo a incorporação de ^{33}P de [γ^{33}P]ATP em poli(Glu,Tyr) 4:1. O ensaio foi realizado em placas de 96 cavidades à temperatura ambiente durante 30 min sob condições descritas abaixo e terminado pela adição de 50 μL de 125 mM EDTA. Subsequentemente, 60 μL da mistura reacional foram transferidos para membrana Immobilon-PVDF (Millipore) previamente embebida durante 5 min com metanol, lavada com água, em seguida embebida durante 5 min com H_3PO_4 0,5% e montada em vácuo múltiplo com fonte de vácuo desligada. Após manchamento de todas as amostras, o vácuo foi conectado e cada cavidade lavada com 200 μL H_3PO_4 0,5%. As membranas foram removidas e lavadas 4× num agitador com H_3PO_4 1,0%, uma vez com etanol. As membranas foram contadas após secagem à temperatura ambiente, montando em de 96 cavidades Packard TopCount, e adição de 10 μL/cavidade de Microscint™ (Packard). Os valores CI_{50} são calculadas por análise de regressão linear da percentagem de inibição de cada composto em duplicado, em quatro concentrações (usualmente 0,01, 0,1, 1 e 10 μM). Uma unidade de atividade de proteína-cinase é definida como 1 nmol de ^{33}P-ATP transferido de [γ^{33}P]ATP para a proteína substrato por minuto por mg de proteína a 37 °C.

Com base nos estudos de inibição anteriormente descritos, um composto de Fórmula (I) ou (I*) (ou sua fórmula exemplar) de acordo com a invenção mostra eficácia terapêutica especialmente contra desordens dependentes de proteína-cinase, especialmente doenças proliferativas.

As heteroaril-aril-ureias úteis de acordo com a invenção, especialmente os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), que inibem as atividades das proteína-cinases mencionadas, especialmente proteína tirosina-cinases acima e abaixo mencionadas, podem por conseguinte ser usadas no tratamento de doenças dependentes de proteína-cinase. As doenças dependentes de proteína-cinase são especialmente doenças proliferativas, preferivelmente tumores benignos ou especialmente malignos (por exemplo carcinoma dos rins, fígado, glândulas suprarrenais, bexiga, mama, estômago, ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmões, vagina ou tiroide, sarcoma, glioblastomas e numerosos tumores do pescoço e cabeça, bem como leucemias). Eles são capazes de provocar a regressão de tumores e prevenir a formação de metástases de tumor e o crescimento de (também micro)metástases. Em adição eles podem ser usados em hiperproliferação epidérmica (*e.g.* psoríase), em hiperplasia da próstata, e no tratamento de neoplasias, especialmente de caráter epitelial, por exemplo carcinoma mamário. É também possível usar os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) no tratamento de doenças do sistema imune na medida em que estão envolvidas várias ou,

especialmente, uma proteína tirosina-cinase individual; além disso, os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) podem ser usados também no tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico onde está envolvida a transmissão do sinal por pelo menos uma proteína tirosina-cinase, especialmente selecionada de entre aquelas mencionadas especificamente.

A expressão de FGFR1 (também conhecido como "Flg"), FGFR2 (também conhecido como "Bek") e semelhantes pertencendo a um recetor da família do fator de crescimento de fibroblasto é relatada com sendo encontrada em vários cancros tais como tumores do cérebro, cancro do pulmão, cancro da mama, cancro gástrico, cancro da cabeça e pescoço, e cancro da próstata (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** (1990) 5710-5714; *Oncogene*, **15 (7)** (14 de agosto de 1997) 817-26; *Cancer Res.*, **54 (2)** (15 de janeiro de 1994) 523-30; *Cancer Res.*, **52 (3)** (1 de fevereiro de 1992) 571-7). Em particular, é relatado para o cancro gástrico que a sobreexpressão de FGFR2 se correlaciona com prognóstico pobre principalmente em cancros pobremente diferenciados tais como cancros gástricos cirroso (*Clin. Cancer Res.*, **2 (8)** (agosto de 1996) 1373-81; *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **127 (4)** (abril de 2001) 207-16; *Int. Rev. Cytol.*, **204** (2001) 49-95). Outras doenças associadas com FGFR1 e FGFR4 são diabetes e obesidade.

Doenças relacionadas com FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4 são aqui descritas previamente sob o título

"Antecedentes", e como inibidores destas cinases os compostos da invenção podem encontrar aplicação no tratamento daquelas doenças.

Como inibidores de atividade da tirosina-cinase recetora de VEGF, os compostos da invenção podem primariamente inibir o crescimento de vasos sanguíneos e são por conseguinte, por exemplo, eficazes contra numerosas doenças associados com angiogénese desregulada, especialmente doenças causadas por neovascularização ocular, especialmente retinopatias, tal como retinopatia diabética ou degeneração macular relacionada com a idade, psoríase, hemangioblastoma, tal como hemangioma, desordens proliferativas da célula mesangial, tal como doenças renais agudas e crónicas, *e.g.* nefropatia diabética, nefrosclerose maligna, microangiopatia trombótica, síndromes ou rejeição de transplante, ou especialmente doença renal inflamatória, tal como glomerulonefrite, especialmente glomerulonefrite mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémica, nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, diabetes, endometriose, asma crónica, e especialmente doenças neoplásicas (tumores sólidos, mas também leucemias e outro "tumores líquidos", especialmente aqueles expressando KDR), tal como especialmente cancro da mama, cancro do cólon, cancro do pulmão (especialmente cancro do pulmão de pequena célula), cancro da próstata ou sarcoma de Kaposi. Um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) (ou um seu N-óxido) inibe o crescimento de tumores e é especialmente adequado

para a prevenção da disseminação metastática de tumores e do crescimento de micrometástases.

O recetor do fator de crescimento endotelial vascular-2 (VEGF-R2; KDR) é seletivamente expressa no endotélio vascular primário e é essencial para o desenvolvimento vascular normal. De maneira a crescer além do tamanho mínimo, os tumores têm de gerar um novo fornecimento vascular. A angiogénese, ou a germinação de novos vasos sanguíneos, é um processo central no crescimento de tumores sólidos. Para muitos cancros, a extensão da vascularização de um tumor é um indicador de prognóstico negativo significando doença agressiva e potencial aumentado para a metástase. Esforços recentes para compreender a base molecular da angiogénese associada a tumor têm identificado vários alvos terapêuticos potenciais, incluindo as tirosina-cinases recetoras para o fator angiogénico fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (ver Zeng *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **276(35)** (2001) 32714-32719). As heteroaril-aril-ureias de acordo com a presente invenção, especialmente os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) para uso como inibidores de KDR são por conseguinte especialmente apropriados para a terapia de doenças relacionadas com a sobreexpressão da tirosina-cinase recetora do VEGF. De entre estas doenças, especialmente retinopatias, degeneração macular relacionada com a idade, psoríase, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerose, doenças inflamatórias, tal como doenças inflamatórias reumatoide ou reumática, especialmente

artrite, tal como artrite reumatoide, ou outras desordens inflamatórias crónicas, tal como asma crónica, aterosclerose arterial ou pós-transplantacional, endometriose, e especialmente doenças neoplásicas, por exemplo os assim chamados tumores sólidos (especialmente cancros do trato gastrointestinal, pâncreas, mama, estômago, cerviz, bexiga, rim, próstata, ovários, endométrio, pulmão, cérebro, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma da célula escamosa da cabeça e pescoço, mesotelioma pleural maligno, linfoma ou mieloma múltiplo) e tumores líquidos (*e.g.* leucemias) são especialmente importantes.

Em particular, a presente invenção diz respeito ao uso de um composto de Fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma desordem proliferativa, uma desordem esquelética, um cancro, um tumor sólido, especialmente um cancro epitelial, uma doença inflamatória ou autoimune mediada pela célula T.

Na leucemia mieloide crónica (LMC), uma translocação cromossómica reciprocamente equilibrada em células estaminais hematopoiéticas (CEHs ou HSCs) produz o gene híbrido BCR-ABL. O último codifica a proteína de fusão oncogénica Bcr-Ab. Enquanto ABL codifica uma proteína tirosina-cinase apertadamente regulada, que desempenha um papel fundamental na regulação da proliferação, aderência e apoptose celular, o gene de fusão BCR-ABL codifica como cinase constitutivamente ativada, o que transforma CEHs para produzirem um fenótipo exibindo proliferação clonal

desregulada, capacidade reduzida para aderir ao estroma da medula óssea e uma resposta apoptótica reduzida a estímulos mutagénicos, o que capacita para acumular progressivamente mais transformações malignas. Os granulócitos resultantes falham no desenvolvimento de linfócitos maduros e são libertados na circulação, conduzindo a um deficiência nas células maduras e aumentada suscetibilidade à infeção. Os inibidores competitivos de ATP de Bcr-Abl têm sido descritos, os quais previnem a cinase da ativação mitogénica e de caminhos antiapoptóticos (*e.g.* cinase P-3 e STAT5), conduzindo à morte das células de fenótipo BCR-ABL e por esse meio proporcionando uma terapia eficaz contra a LMC. As heteroaril-aril-ureias úteis de acordo com a presente invenção, especialmente os compostos da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) são por conseguinte especialmente apropriados para a terapia de doenças relacionadas com a sua sobreexpressão, especialmente leucemias, tal como leucemias, *e.g.* LMC ou LLA.

Os compostos da Formula I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* ou IX* (ou sua fórmula exemplar), tendo em vista a sua atividade como inibidores do recetor de PDGF, são também especialmente apropriados no tratamento de doenças proliferativas, especialmente cancro do pulmão pequeno, aterosclerose, trombose, psoríase, esclerodermia ou fibrose.

Existem também experimentos para demonstrar a atividade antitumor de compostos da Fórmula (I) (ou sua

fórmula exemplar) *in vivo*: A atividade antitumor *in vivo* é testada, por exemplo, usando linhas celulares do carcinoma da mama, tal como o carcinoma da mama dependente de estrogénio humano MCF-7 (ATCC: HTB22) ou ZR-75-1 (ATCC: CRL1500), ou os carcinomas da mama independentes de estrogénio MDA-MB468 (ATCC: HTB132) ou MDA-MB231 (ATCC: HTB26); linhas celulares do carcinoma do cólon, tal como Colo 205 (ATCC: CCL222); linhas celulares de glioblastoma, tal como os glioblastomas U-87MG (ATCC: HTB14) ou U-373MG (ATCC: HTB17); linhas celulares do carcinoma do pulmão, tal como os "carcinomas do pulmão de pequena célula" NCI-H69 (ATCC: HTB119) ou NCI-H209 (ATCC: HTB172), ou o carcinoma pulmão NCI-H596 (ATCC: HTB178); linhas celulares de tumor da pele, tal como os melanomas Hs294T (ATCC: HTB140) ou A375 (ATCC: CRL1619); linhas celulares do tumor dos sistemas genito-urinários, tal como o carcinoma do ovário NIH-Ovcar3 (ATCC: HTB161), bem como os carcinomas da próstata DU145 (ATCC: HTB81) ou PC-3 (ATCC: CRL1435), ou o carcinoma da bexiga T24 (ATCC: HTB4); carcinomas epiteliais, tal como o carcinoma epitelial KB31; ou (especialmente com respeito a leucemias) células K562 (American Type Culture Collection, Mannassas, VA) ou células CFU-G humanas (CFU-G representa a unidade de formação de colónia de granulócito, e representa uma precoce mas consignada célula precursora de formação de granulócito que circula na corrente sanguínea ou medula óssea) cada uma das quais é transplantada em ratos nus Balb/c fêmeas ou machos. Outras linhas celulares incluem linhas celulares leucémicas tais como K-562, SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0, JURKAT/0 ou U87MG.

Os tumores são obtidos após injeção subcutânea das respetivas células (mínimo 2 × 10^6 células em 100 mL de salina fisiológica tamponada por fosfato) num rato agente de suporte (*e.g.* 4-8 ratos por linha celular). Os tumores resultantes são passados serialmente através de pelo menos três transplantações subsequentes antes do tratamento ser iniciado. Fragmentos de tumor (cerca de 25 mg cada) são injetados s.c. no flanco esquerdo dos animais usando uma agulha Trocar tamanho 13 sob narcose de Forene (Abbott, Suíça) para implantação. Os ratos transplantados com células de tumor dependente de estrogénio são, além disso, abastecidos com um pélete de estrogénio (1,0 cm de um tubo com uma qualidade apropriada para propósitos médicos, Dow Chemicals, com 5 mg de estradiol, Sigma). O tratamento é iniciado rotineiramente (quer dizer com carga de tumor baixa ou intermédia), logo que o tumor tenha alcançado um tamanho médio de 100 mm^3. O crescimento do tumor é determinado uma vez, duas vezes ou três vezes por semana (dependendo do crescimento do tumor da linha celular) e 24 h após o último tratamento por medição do diâmetro perpendicular. No caso de tumores, volumes de tumor são determinados de acordo com a Fórmula L×D×p/6 (ver B. D. Evans, I. E. Smith, A. J. Shorthouse e J. J. Millar, *Brit. J. Cancer*, **45** (1982) 466-468. A atividade antitumoral é expressa como T/C% (aumento médio do volume de tumor de animais tratados dividido pelo aumento médio de volume de tumor em animais de controlo multiplicado por 100). A regressão de tumor (%) representa o mais pequeno volume de

tumor médio em comparação com o volume de tumor médio no início do tratamento. Cada animal no qual o tumor alcança um diâmetro de mais de 1,5 a 2 cm^3 é sacrificado. A carga de leucemia é avaliada por exame de contagem de glóbulos brancos periféricos mas também massa do baço e timo em animais tumorados com linhas celulares de leucemia.

Um calendário exemplar (ainda que não limitante) para administração de uma heteroaril-aril-ureia, especialmente de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), ou um seu sal, é de administração diária, com preferivelmente 1 a 3 dosagens diárias durante um tempo mais longo, possivelmente até a doença estar curada ou, se apenas é alcançado tratamento paliativo, pelo tempo que for requerido; alternativamente, o tratamento *e.g.* durante 5 dias, e/ou administração nos dias 1, 4 e 9, com eventual repetição após um certo tempo sem tratamento é possível. Alternativamente, o tratamento várias vezes ao dia (*e.g.* 2 a 5 vezes) ou tratamento por administração contínua (*e.g.* infusão), *e.g.* nos momentos indicados na última frase, são possíveis. Geralmente, a administração é oralmente ou parentericamente, preferivelmente oralmente. Os compostos de teste são preferivelmente diluídos em água ou em salina 0,9% estéril.

Todas as linhas celulares de tumor humano são obtidas em American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD., USA) se não indicado de maneira diferente e são cultivadas nos meios sugeridos com os correspondentes

aditivos (condições de cultura ATCC), se não mencionado de maneira diferente. As células BALB/c 3T3 transformadas *c-sis-* e *v-sis-* são obtidas do Dr. C. Stiles (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Elas são cultivadas em "meio de Eagle modificado de Dulbecco" (DMEM), que é suplementado com soro bovino 10% e higromicina B numa concentração de 0,2 mg/mL ou G418 numa concentração de 0,5 mg/mL. As células BALB/c AMuLV A.6R.1 (ATCC) são mantidas em DMEM, suplementado com soro bovino fetal 10%.

A atividade farmacológica duma heteroaril-aril-ureia da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) pode, por exemplo, ser demonstrada num estudo clínico ou num procedimento de teste conforme essencialmente aqui descrito daqui em diante.

Estudos clínicos adequados são, por exemplo, estudos de escalonamento de dose, rótulo aberto não aleatorizados, em pacientes com uma das doenças de tumor acima mencionadas. Os efeitos benéficos sobre doenças proliferativas podem ser determinados diretamente através dos resultados destes estudos ou por mudanças no desenho do estudo que são conhecidas como tal de uma pessoa perita na técnica. A eficácia do tratamento pode ser determinada em estudos tais como, *e.g.*, no caso de tumores após 18 ou 24 semanas por avaliação radiológica dos tumores cada 6 semanas, no caso de uma leucemia *e.g.* por determinação da contagem de glóbulos brancos aberrantes, e por coramento de células mononucleares e/ou por meio de determinação da

doença residual mínima (DRM ou MRD) *e.g.* por FACS-LPC MRD ou PCR.

Alternativamente, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, pode ser usado de maneira a provar os benefícios das heteroaril-aril-ureias úteis de acordo com a invenção, especialmente os compostos da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) aqui mencionados.

A família trk de recetores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promove a sobrevivência, crescimento e diferenciação dos tecidos neuronais e não neuronais. A proteína TrkB é expressa em células do tipo neuroendócrino no intestino delgado e cólon, nas células alfa do pâncreas, nos monócitos e macrófagos dos nodos de linfa e do baço, e nas camadas granulares da epiderme (Shibayama e Koizumi, 1996). A expressão da proteína TrkB tem sido associada com uma progressão desfavorável de tumores de Wilms e de neuroblastomas. TkrB é, além disso, expressa em células da próstata cancerosa mas não em células normais. O caminho de sinalização a jusante dos recetores trk envolve a cascata de ativação de MAPK através de Shc, Ras ativado, genes de ERK-1 e ERK-2, e o caminho de transdução PLC-gama1 (Sugimoto *et al.*, 2001).

A cinase c-Src transmite sinais oncogénicos de muitos recetores. Por exemplo, a sobreexpressão de EGFR ou HER3/neu em tumores leva à ativação constitutiva de c-src, que é caraterística para a célula maligna mas está ausente

na célula normal. Por outro lado, ratos deficientes na expressão de c-src exibem um fenótipo osteopetrótico, indicando uma participação chave de c-src na função do osteoclasto e um possível envolvimento em desordens relacionadas.

A cinase da família Tec, Bmx, uma proteína tirosina-cinase não recetora, controla a proliferação de células de cancro epitelial mamário.

O recetor do fator de crescimento de fibroblasto 3 foi mostrado a exercer um efeito regulador negativo no crescimento do osso e uma inibição da proliferação de condrócito. A displasia tanatofórica é causada por diferentes mutações no recetor do fator de crescimento de fibroblasto 3, e uma mutação, TDII FGFR35, tem uma atividade constitutiva de tirosina-cinase que activa o fator de transcrição Stat 1, levando à expressão de um inibidor do ciclo celular, paragem do crescimento e desenvolvimento de osso anormal (Su *et al.*, *Nature*, **386** (1997) 288-292). FGFR35 é também muitas vezes expresso em cancros do tipo mieloma múltiplo.

A atividade de cinase regulada por soro e glucocorticoide (SGK) está correlacionada com atividades perturbadas do canal iónico, em particular, os canais de sódio e/ou potássio e os compostos da invenção podem ser úteis para o tratamento da hipertensão.

Lin *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **100**, **8** (1997) 2072-2078 e P. Lin, *PNAS*, **95** (1998) 8829-8834, mostraram uma inibição de tumor crescimento e vascularização e também uma diminuição nas metástases do pulmão durante infeções adenovirais ou durante injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em modelos de enxerto de tumor da mama e melanoma. Inibidores de Tie2 podem ser usados em situações onde a neovascularização tem lugar inapropriadamente (isto é na retinopatia diabética, inflamação crónica, psoríase, sarcoma de Kaposi, neovascularização crónica devida a degeneração macular, artrite reumatoide, hemangioma infantil e cancros).

Lck desempenha um papel na sinalização da célula T. Ratos a que falta um gene de Lck têm uma pobre capacidade de desenvolver timócitos. A função de Lck como um ativador positivo da sinalização da célula T sugere que os inibidores de Lck podem ser úteis para o tratamento de doença autoimune tal como artrite reumatoide.

JNKs, junto com outras MAPKs, têm sido implicadas em ter um papel na mediação da resposta celular ao cancro, agregação de plaqueta induzida por trombina, desordens de imunodeficiência, doenças autoimunes, morte celular, alergias, osteoporose e doença cardíaca. Os alvos terapêuticos relacionados com ativação do caminho de JNK incluem leucemia mieloide crónica (LMC), artrite reumatoide, asma, osteoartrite, isquemia, cancro e doenças neurodegenerativas. Como resultado da importância da

ativação de JNK associada com doença do fígado ou episódios de isquemia hepática, os compostos da invenção também podem ser úteis para tratar várias desordens hepáticas. Um papel para JNK na doença cardiovascular tal como enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva tem também sido relatado como tendo sido mostrado que JNK medeia respostas hipertróficas para várias formas de stresse cardíaco. Tem sido demonstrado que a cascata de JNK também desempenha um papel na ativação da célula T, incluindo a ativação do promotor de IL-2. Deste modo, os inibidores de JNK podem ter valor terapêutico na alteração de respostas imunes patológicas. Um papel para a ativação de JNK em vários cancros foi também estabelecido, sugerindo o uso potencial de inibidores de JNK no cancro. Por exemplo, JNK constitutivamente ativada é associada com tumorgénese mediada por HTLV-1 [*Oncogene*, **13** (1996) 135-42)]. JNK pode desempenhar um papel no sarcoma de Kaposi (SK). Outros efeitos proliferativos de outras citocinas implicadas na proliferação do SK, tal como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL-6 e TNFα, também podem ser mediados por JNK. Em aditamento, a regulação do gene c-jun em células transformadas p210 BCR-ABL corresponde com a atividade de JNK, sugerindo um papel para inibidores de JNK no tratamento para a leucemia mieloide crónica (LMC) [*Blood*, **92** (1998) 2450-60].

Certas condições proliferativas anormais acredita-se estarem associadas com a expressão de raf e são, por conseguinte, tidas por serem responsivas à inibição da

expressão de raf. Normalmente altos níveis de expressão da proteína raf estão também implicados na transformação e proliferação celular anormal. Estas condições proliferativas anormais são também tidas como sendo responsivas à inibição da expressão de raf. Por exemplo, a expressão da proteína c-raf é tida como desempenhando um papel na proliferação celular anormal visto que tem sido relatado que 60% de todas as linhas celulares do carcinoma do pulmão expressam de modo invulgar altos níveis de mRNA e proteína c-raf. Outros exemplos de condições proliferativas anormais são hiper-desordens proliferativas tais como cancros, tumores, hiperplasia, fibrose pulmonar, angiogénese, psoríase, aterosclerose e proliferação celular músculo liso nos vasos sanguíneos, tal como estenose ou restenose a seguir a angioplastia. O caminho de sinalização do qual raf é uma parte tem também sido implicado em desordens inflamatórias caraterizadas por proliferação da célula T (ativação e crescimento da célula T), tal como rejeição de enxerto de tecido, choque de endotoxina, e nefrite glomerular, por exemplo.

As proteína-cinases ativadas por stresse (SAPKs) são uma família de proteína-cinases que representam o penúltimo passo em caminhos de transdução de sinal que resultam na ativação do fator de transcrição c-jun e expressão de genes regulada por c-jun. Em particular, c-jun está envolvido na transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na reparação de DNA que é danificado devido a insultos genotóxicos. Por conseguinte, os agentes

que inibem a atividade de SAPK numa célula previnem a reparação de DNA e sensibilizam a célula para agentes que induzem o dano de DNA ou inibem a síntese de DNA e induzem a apoptose duma célula ou que inibem a proliferação celular.

Proteína-cinases ativadas por mitogénio (MAPKs) são membros de caminhos de transdução de sinais conservados que ativam fatores de transcrição, fatores de translação e outras moléculas alvos em resposta a uma variedade de sinais extracelulares. MAPKs são ativadas por fosforilação num motivo de fosforilação dual tendo a sequência Thr-X-Tyr por proteína-cinase-cinases ativadas por mitogénio (MKKs). Em eucariotas mais altos, o papel fisiológico da sinalização de MAPK tem sido correlacionado com eventos celulares tais como proliferação, oncogénese, desenvolvimento e diferenciação. De acordo com isto, a capacidade de regular a transdução de sinal via estes caminhos (particularmente via MKK4 e MKK6) poderá levar ao desenvolvimento de tratamentos e terapias preventivas para doenças humanas associadas com sinalização de MAPK, tal como doenças inflamatórias, doenças autoimunes e cancro.

Um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) pode ser administrado isolado ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, a terapia de combinação possível tomando a forma de combinações fixas ou a administração de um composto da invenção e um ou mais outro agentes terapêuticos sendo alternados ou dados

independentemente um do outro, ou a administração combinada de combinações fixas e um ou mais outros agentes terapêuticos. Um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) pode além de ou em adição ser administrado especialmente para terapia de tumor, tal como terapia de leucemia, em combinação com quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, intervenção cirúrgica, ou uma combinação destas. A terapia a longo prazo é igualmente possível como o é a terapia adjuvante no contexto de outras estratégias de tratamento, conforme acima descrito. Outros tratamentos possíveis são terapia para manter o estado do paciente após a regressão do tumor, ou mesmo terapia quimiopreventiva, por exemplo em pacientes em risco.

Os agentes terapêuticos para possível combinação são especialmente um ou mais compostos citostáticos ou citotóxicos, por exemplo um agente quimioterapêutico ou vários selecionados de entre o grupo compreendendo indarrubicina, citarabina, interferão, hidroxiureia, bissulfano, ou um inibidor da poliamina biossíntese, um inibidor de proteína-cinase, especialmente de serina/-treonina proteína-cinase, tal como proteína-cinase C, ou de tirosina proteína-cinase, tal como tirosina-cinase receptora do fator de crescimento epidérmico, uma citocina, um regulador de crescimento negativo, tal como TGF-β ou IFN-β, um inibidor de aromatase, um citostático clássico, e um inibidor da interação de um domínio SH2 com uma proteína fosforilada. Um exemplo específico de um agente de combinação é (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-

-amido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (Glivec®/Gleevec®).

Um composto de acordo com a invenção não é apenas para a gestão (profilática e preferivelmente terapêutica) de humanos, mas também para o tratamento de outros animais de sangue quente, por exemplo de animais comercialmente úteis, por exemplo roedores, tal como ratos, coelhos ou ratazanas, ou porquinhos-da-índia. Um tal composto também pode ser usado como uma referência padrão nos sistemas de teste descritos acima para permitir uma comparação com outros compostos.

Em geral, a invenção diz também respeito ao uso de um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou um seu N-óxido para a inibição de atividade de tirosina-cinase, quer *in vitro* quer *in vivo*.

Com os grupos de compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) e seus N-óxidos preferidos, as definições de substituintes a partir das definições gerais mencionadas anteriormente podem razoavelmente ser usadas, por exemplo, para substituir definições mais gerais com mais definições específicas ou especialmente com definições caraterizadas como sendo preferidas.

Especialmente, a invenção diz respeito ao uso de um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou de um seu N-óxido ou um seu possível tautómero ou de um sal

farmaceuticamente aceitável de um tal composto para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença que responde a uma inibição de atividade de proteína-cinase, em que a doença é uma neoplásica doença.

Mais particularmente, a invenção diz respeito ao uso de um composto da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou de um seu N-óxido ou um seu possível tautómero, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de leucemia que responde a uma inibição de Abl, Abl-Bcr, incluindo suas formas mutantes, e atividade de tirosina-cinase VEGF-R2.

Produtos ativos particulares são compostos nomeados nos exemplos e seus sais, ésteres, N-óxidos ou pró-fármacos.

Em aditamento, a invenção proporciona um método para o tratamento de um doença que responde a uma inibição de atividade de proteína-cinase, o que compreende a administração de um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou um seu N-óxido ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que os radicais e símbolos têm os significados conforme definido acima, numa quantidade eficaz contra a referida doença, a um animal de sangue quente requerendo tal tratamento.

Um composto da invenção pode ser preparado por

processos que, ainda que não aplicados até agora para os novos compostos da presente invenção, são conhecidos de per si, onde os compostos e intermediários também podem estar presentes com grupos funcionais em forma protegida se necessário e/ou na forma de sais, com a condição de que esteja presente um grupo que forma sal e a reação em forma de sal seja possível;

quaisquer grupos de proteção num derivado protegido dum composto da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) são removidos;

e, se assim desejado, um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) obtenível é convertido num outro composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou um seu N-óxido, um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) livre é convertido num sal, um sal obtenível dum composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) é convertido no composto livre ou noutro sal, e/ou uma mistura de compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) isoméricos é separada nos isómeros individuais.

Os compostos da invenção na forma não oxidada podem ser preparados a partir dos N-óxidos de compostos da invenção por tratamento com um agente de redução (*e.g.*, enxofre, dióxido de enxofre, trifenilfosfina, tetra-hidretoborato de lítio, tetra-hidretoborato de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo, ou semelhantes) num adequado solvente orgânico inerte adequado (*e.g.* acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso, ou semelhantes) a 0 a 80 °C.

Os derivados pró-fármaco dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos dos peritos vulgares na técnica (*e.g.*, para mais detalhes ver Saulnier *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **4** (1994), 1985). Por exemplo, os pró-fármacos apropriados podem ser preparados por reação de um composto da invenção não derivatizado com um agente de carbamilação adequado (*e.g.*, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de *para*-nitrofenilo, ou semelhantes).

Os derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser feitos por meios conhecidos dos peritos vulgares na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, *Protecting Grupos in Organic Chemistry*, 3ª edição, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Os compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados durante o processo da invenção, na forma de solvatos (*e.g.*, hidratos). Os hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização numa mistura aquosa/solvente orgânico, usando solventes orgânicos tais como dioxina, tetra-hidrofurano ou metanol.

Os compostos da invenção podem ser preparados na forma dos seus estereoisómeros individuais por reação de uma mistura racémica do composto com um agente de resolução

oticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereómeros e recuperação dos enantiómeros oticamente puros. Ainda que a resolução de enantiómeros possa ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, são preferidos complexos dissociáveis (*e.g.*, sais diastereoméricos cristalinos). Os diastereómeros têm propriedades físicas distintas (*e.g.*, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e podem ser prontamente separados tirando vantagem destas dissimilaridades. Os diastereómeros podem ser separados por cromatografia, ou preferivelmente, por técnicas de separação/resolução baseadas nas diferenças de solubilidade. O enantiómero oticamente puro é em seguida recuperado, junto com o agente de resolução, por qualquer meio prático de que não resulte racemização. Uma mais detalhada descrição das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisómeros de compostos a partir da sua mistura racémica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Na medida em que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos métodos conhecidos na técnica ou conforme revelado nos Exemplos daqui em diante.

Um perito na técnica apreciará que as transfor-

mações acima são apenas representativas de métodos para a preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bem conhecidos podem similarmente ser usados.

Grupos de proteção

Se um ou mais outros grupos funcionais, por exemplo carboxi, hidroxi, amino ou mercapto, são ou necessitam de ser protegidos num composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), porque eles não deverão tomar parte na reação, estes são grupos tal como os que são usualmente usados na síntese de amidas, em particular compostos péptidos, e também de cefalosporinas e penicilinas, bem como derivados de ácido nucleico e açúcares.

Os grupos de proteção podem já estar presentes nos precursores e deverão proteger os grupos funcionais interessantes contra reações secundárias não queridas, tal como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise e reações similares. É uma caraterística dos grupos de proteção que eles se bastem a si próprios prontamente, isto é sem reações secundárias não desejadas, para remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise ou também por atividade de enzima, por exemplo sob condições análogas às condições fisiológicas, e que eles não estejam presentes nos produtos finais. O especialista conhece, ou pode facilmente estabelecer, quais os grupos de proteção que são adequados com as reações aqui mencionadas acima e daqui em diante.

A proteção de tais grupos funcionais por tais grupos de proteção, os grupos de proteção eles próprios e as suas reações de remoção são descritos por exemplo em livros de referência padrão para síntese peptídica conforme citado anteriormente, e em especial livros sobre grupos de proteção tais como J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press, Londres e Nova Iorque, 1973, em *Metoden der organischen Chemie* (Métodos de química orgânica), Houben-Weyl, 4ª edição, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Estugarda, 1974, e em T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nova Iorque.

Preparações farmacêuticas, métodos e usos

A presente invenção diz também respeito a composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou um seu N-óxido como ingrediente ativo e que podem ser usados especialmente no tratamento das doenças acima mencionadas.

Os compostos farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser usados, por exemplo, para a preparação de composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade farmaceuticamente eficaz dum composto da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como ingrediente ativo em conjunto ou em mistura com uma quantidade significativa de um ou mais agentes de suporte inorgânico ou orgânico, sólido ou líquido, farmaceuticamente aceitável.

A invenção diz também respeito a uma composição farmacêutica que é adequada para administração a um animal de sangue quente, especialmente um humano (ou a células ou linhas celulares derivadas de um animal de sangue quente, especialmente um humano, *e.g.* linfócitos), para o tratamento ou, num aspeto mais largo da invenção, prevenção de (= profilaxia contra) uma doença que responde à inibição de atividade de tirosina proteína-cinase, especialmente uma das doenças acima mencionadas como sendo preferidas para uso dum composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), compreendendo uma quantidade de um novo composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, o qual é eficaz para a referida inibição, em conjunto com pelo menos um agente de suporte farmaceuticamente aceitável.

As composições para administração entérica, tal administração como nasal, bucal, retal ou, especialmente, oral, e para administração parentérica, tal como administração intravenosa, intramuscular ou subcutânea, a animais de sangue quentes, especialmente humanos, são especialmente preferidas. As composições compreendem o ingrediente ativo isolado ou, preferivelmente, em conjunto com um agente de suporte farmaceuticamente aceitável. A dosagem do ingrediente ativo depende da doença a ser tratada e da espécie, idade, peso e condição individual, dos dados farmacocinéticos individuais, e do modo de administração.

A presente invenção diz especialmente respeito a composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), um seu tautómero, um N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou solvato, e pelo menos um agente de suporte farmaceuticamente aceitável.

A invenção diz também respeito a composições farmacêuticas para uso num método para a gestão profilática ou especialmente terapêutica do corpo humano ou animal, a um processo para a sua preparação (especialmente na forma de composições para o tratamento de tumores) e a um método de tratamento de doenças de tumor, especialmente aquelas mencionadas anteriormente.

A invenção diz também respeito a processos e ao uso de compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou e seus N-óxidos para a preparação de preparações farmacêuticas que compreendem compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou seus N-óxidos como componente ativo (ingrediente ativo).

As composições farmacêuticas compreendem desde aproximadamente 1% até aproximadamente 95% de ingrediente ativo, as formas de administração de dose única compreendendo na incorporação preferida desde aproximadamente 20% até aproximadamente 90% de ingrediente ativo e as formas que não são do tipo dose única compreendendo na incorporação preferida desde aproximadamente 5% até

aproximadamente 20% de ingrediente ativo. As formas de dose unitária são, por exemplo, comprimidos revestidos e não revestidos, ampolas, frascos, supositórios ou cápsulas. Outras formas de dosagem são, por exemplo, pomadas, cremes, pastas, espumas, tinturas, sprays, etc. Exemplos são cápsulas contendo desde cerca de 0,05 g até cerca de 1,0 g de ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo por meio de processos convencionais de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização.

É dada preferência ao uso de soluções do ingrediente ativo, e também suspensões ou dispersões, especialmente soluções, dispersões ou suspensões aquosas isotónicas as quais, por exemplo no caso de composições liofilizadas compreendendo o ingrediente ativo isolado ou em conjunto com um agente de suporte podem ser feitas antes do uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo conservantes, estabilizantes, agentes molhantes e/ou emulsionantes, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões e são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo por meio de processos de dissolução e liofilização convencionais. As soluções ou suspensões referidas podem compreender agentes que aumentam a viscosidade ou solubilizantes, tais como carboximetilcelulose sódica, carboxi-metilcelulose, dextrano, polivinilpirrolidona ou gelatina.

As suspensões em óleo compreendem como componente óleo os óleos vegetais, sintéticos ou semissintéticos do costume para propósitos de injeção. Podem ser mencionados como tal éster de ácido gordo especialmente líquidos que contêm como componente ácido um ácido gordo de cadeia longa tendo desde 8 a 22, especialmente desde 12 a 22, átomos de carbono, por exemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido beénico ou ácidos insaturados correspondentes, por exemplo ácido oleico, ácido elaidico, ácido erúcico, ácido brasídico ou ácido linoleico, se desejado com a adição de antioxidantes, por exemplo vitamina E, β-caroteno ou 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxitolueno. O componente álcool daqueles ésteres de ácido gordo tem um máximo de 6 átomos de carbono e é um mono- ou poli-hidroxi, por exemplo um mono-, di- ou tri-hidroxi, álcool, por exemplo metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol ou os seus isómeros, mas especialmente glicol e glicerol. Os seguintes exemplos de ésteres de ácido gordo são por conseguinte para ser mencionados: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (polioxietileno trioleato de glicerol, Gattefosse, Paris), "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos gordos saturados com um comprimento de cadeia de C_8 até C_{12}, Hûls AG, Alemanha), mas especialmente óleos vegetais, tal como óleo de algodão, óleo de amêndoa, óleo de oliva, óleo de rícino, óleo de sésamo, óleo de soja e mais especialmente óleo de amendoim.

As composições para injeção são preparadas da maneira habitual sob condições estéreis; o mesmo se aplica também à introdução das composições em ampolas ou frascos e vedando os recipientes.

As composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente ativo com agentes de suporte sólidos, se desejado granulando a mistura resultante, e processando a mistura, se desejado ou necessário, após a adição de excipientes apropriados, em comprimidos, núcleos de drageias ou cápsulas. É também possível para elas serem incorporadas em agentes de suporte plásticos que permitem aos ingredientes ativos difundirem ou serem libertados em quantidades medidas.

Os agentes de suporte adequados são especialmente agentes de enchimento, tal como açúcares, por exemplo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato de tricálcio ou hidrogenofosfato de cálcio, e ligantes, tal como pastas de amido usando por exemplo amido de milho, trigo, arroz ou batata, gelatina, tragacanta, metil-celulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona, e/ou, se desejado, desintegrantes, tal como os amidos acima mencionados, e/ou carboximetilamido, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, ágar, ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Os excipientes são especialmente condicionadores de

fluxo e lubrificantes, por exemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico ou seus sais, tal como estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietilenoglicol. Os núcleos de drageia são produzidos com revestimentos adequados, facultativamente entéricos, sendo usado, *inter alia*, soluções concentradas de açúcar que podem compreender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados, ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tal como ftalato de etilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. As cápsulas são cápsulas cheias a seco feitas de gelatina e cápsulas vedadas moles feitas de gelatina e um plasticizante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas cheias a seco podem compreender o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo com agentes de enchimento, tal como lactose, ligantes, tal como amidos, e/ou agentes de deslizamento, tal como talco ou estearato de magnésio, e se desejado com estabilizantes. Em cápsulas moles o ingrediente ativo é preferivelmente dissolvido ou suspenso em excipientes oleosos adequados, tal como óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicois líquidos, sendo também possível ser adicionados agentes de estabilização e/ou antibacterianos. Tintas ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou drageias ou aos invólucros de cápsula, por exemplo para propósitos de identificação ou para indicar doses diferentes de ingrediente ativo.

Os núcleos de comprimido podem ser produzidos com revestimentos adequados, facultativamente entéricos, através do uso de, *inter alia*, soluções concentradas de açúcar que podem compreender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados, ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações de celulose adequadas.

As composições farmacêuticas para administração oral também incluem cápsulas duras consistindo de gelatina, e também cápsulas moles vedadas consistindo de gelatina e um plasticizante. As cápsulas duras podem conter o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo em mistura com agentes de enchimento, ligantes, e/ou agentes de deslizamento, e facultativamente estabilizantes. Em cápsulas moles, o ingrediente ativo é preferivelmente dissolvido ou suspenso em excipientes líquidos adequados, aos quais também pode ser adicionados estabilizantes e detergentes.

As composições farmacêuticas adequadas para administração retal são, por exemplo, supositórios que consistem de uma combinação do ingrediente ativo e uma base de supositório.

Para administração parentérica, soluções aquosas dum ingrediente ativo em solúvel em água, por exemplo de um sal solúvel em água, ou suspensões de injeção aquosas que

contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo carboximetilcelulose sódica, sorbitol e/ou dextrano, e, se desejado, estabilizantes, são especialmente adequados. O ingrediente ativo, facultativamente em conjunto com excipientes, também podem estar na forma de um liofilizado e pode ser feito numa solução antes da administração parentérica pela adição de solventes adequados.

Soluções tais como são usadas, por exemplo, para administração parentérica também podem ser empregues como soluções de infusão.

A invenção diz igualmente respeito a um processo ou a um método para o tratamento de uma das condições patológicas aqui acima mencionadas, especialmente uma doença que responde a uma inibição de uma tirosina-cinase, especialmente uma correspondendo a doença neoplásica. Os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou seus N-óxidos podem ser administrados como tal ou especialmente na forma de composições farmacêuticas, profilaticamente terapeuticamente, preferivelmente numa quantidade eficaz contra as referidas doenças, a um animal de sangue quente, por exemplo um humano, requerendo tal tratamento. No caso de um indivíduo tendo uma massa corporal de cerca de 70 kg a dose diária administrada é desde aproximadamente 0,05 g até aproximadamente 5 g, preferivelmente desde aproximadamente 0,25 g até aproximadamente 1,5 g, dum composto da presente invenção.

A invenção também proporciona um método de tratamento de uma doença dependente de proteína-cinase, compreendendo a administração a um animal de sangue quente, por exemplo um humano, um ou mais compostos citostáticos ou citotóxicos *e.g.* Glivec® em combinação com um composto da invenção, se ao mesmo tempo, ou num momento separado. O termo "ao mesmo tempo" é tomado no sentido de significar em sucessão rápida ou imediatamente depois um do outro.

A presente invenção diz especialmente respeito também ao uso de um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) ou seus N-óxidos, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, especialmente um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) o qual é dito ser preferido, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como tal ou na forma de uma formulação farmacêutica com pelo menos um agente de suporte farmaceuticamente aceitável para a gestão terapêutica e também profilática de uma ou mais das doenças aqui acima mencionadas, preferivelmente uma doença que responde a uma inibição de uma proteína-cinase, especialmente uma doença neoplásica, mais especialmente leucemia que responde a uma inibição da tirosina-cinase Abl.

A quantidade de dose preferida, composição e preparação de formulações farmacêuticas (remédios) que são para serem usadas em cada caso são descritas acima.

Um composto da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) também pode ser usado com vantagem em combinação

com outros agentes antiproliferativos. Tais agentes antiproliferativos incluem, mas sem constituir limitação, inibidores de aromatase, antiestrogénios, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, agentes ativos de microtúbulo, agentes alquilantes, inibidores de histona-desacetilase, inibidores de farnesiltransferase, inibidores de COX-2, inibidores de MMP, inibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que diminuem a atividade de proteína-cinase e outros compostos antiangiogénicos, agonistas de gona-dorrelina, antiandrogénios, bengamidas, bisfosfonatos, anticorpos antiproliferativos e temozolomide (TEMODAL®).

O termo "inibidores de aromatase" conforme aqui usado diz respeito a compostos que inibem a produção de estrogénio, isto é a conversão dos substratos androsteno-diona e testosterona a estrona e estradiol, respetivamente. O termo inclui, mas sem constituir limitação, esteroides, especialmente exemestano e formestano e, em particular, não esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozole, fadrozole, anastrozole e, muito especialmente, letrozole. Exemestano pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial AROMASIN™. Formestano pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial LENTARON™. Fadrozole pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial AFEMA™. Anastrozole pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ARIMIDEX™.

Letrozole pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial FEMARA™ ou FEMAR™. Aminoglutetimida pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ORIMETEN™.

Uma combinação da invenção compreendendo um agente antineoplásico que um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores da mama positivos a recetor de hormona.

O termo "antiestrogénios" conforme aqui usado diz respeito a compostos que antagonizam o efeito de estrogénios ao nível do recetor de estrogénio. O termo inclui, mas sem constituir limitação, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e hidrocloreto de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial NOLVADEX™. Hidrocloreto de raloxifeno pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial EVISTA™. Fulvestrant pode ser formulado conforme revelado em US 4 659 516 ou pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial FASLODEX™.

O termo "inibidores de topoisomerase I" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, topotecano, irinotecano, 9-nitrocamptotecina e o conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (composto A1 em

WO99/17804). Irinotecano pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial CAMPTOSAR™. Topotecano pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial HYCAMTIN™.

O termo "inibidores de topoisomerase II" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, as antraciclinas doxorrubicina (incluindo formulação lipossómica, *e.g.* CAELYX™), epirrubicina, idarrubicina e nemorrubicina, as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona, e as podofilotoxinas etoposide e teniposide. Etoposide pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ETOPOPHOS™. Teniposide pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial VM 26-BRISTOL™. Doxorrubicina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ADRIBLASTIN™. Epirrubicina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial FARMORUBICIN™. Idarrubicina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ZAVEDOS™. Mitoxantrona pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial NOVANTRON™.

O termo "agentes activos de microtúbulo" diz respeito a agentes de estabilização de microtúbulo e de desestabilização de microtúbulo incluindo, mas sem constituir limitação, os taxanos paclitaxel e docetaxel, os

alcaloide vinca, *e.g.*, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodermolide e epotilonas, tal como epotilona B e D. Docetaxel pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial TAXOTERE™. Sulfato de vinblastina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial VINBLASTIN R.P.™. Sulfato de vincristina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial FARMISTIN™.

O termo "agentes alquilantes" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, ciclofosfamida, ifosfamida e melfalano. Ciclofosfamida pode ser administrada, *e.g.*, na forma como é comercializada, *e.g.* sob a marca comercial CICLOSTIN™. Ifosfamida pode ser administrada, *e.g.*, na forma como é comercializada, *e.g.* sob a marca comercial HOLOXAN™.

O termo "inibidores histona-desacetilase" diz respeito a compostos que inibem a histona-desacetilase e que possuem atividade antiproliferativa.

O termo "inibidores de farnesiltransferase" diz respeito a compostos que inibem a farnesiltransferase e que possuem atividade antiproliferativa.

O termo "inibidores de COX-2" diz respeito a compostos que inibem a enzima ciclooxigenase tipo 2 (COX-2)

e que possuem atividade antiproliferativa tal como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) e lumiracoxib (COX189).

O termo "inibidores de MMP" diz respeito a compostos que inibem a metaloproteínase da matriz (MMP) e que possuem atividade antiproliferativa.

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

O termo "antimetabolitos antineoplásicos" inclui, mas sem constituir limitação, 5-fluorouracil, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiureia, metotrexato, edatrexato e sais de tais compostos, e além disso ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) e OGT719.

O termo "compostos de platina" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, carboplatina, *cis*-platina e oxaliplatina. Carboplatina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial CARBOPLAT™. Oxaliplatina pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ELOXATIN™.

O termo "compostos que diminuem a atividade de proteína-cinase e outros compostos anti-angiogénicos" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, compostos que diminuem a atividade de *e.g.* o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), c-Src, proteína-cinase C, o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), Bcr-Abl, c-Kit, Flt-3, o receptor do fator de crescimento tipo insulina I (IGF-IR) e as cinases dependentes de ciclina (CDKs), e compostos antiangiogénicos tendo um outro mecanismo de ação que não a diminuição da atividade de proteína-cinase.

Os compostos que diminuem a atividade de VEGF são especialmente os compostos que inibem o recetor de VEGF, especialmente a atividade de tirosina-cinase do recetor de VEGF, e os compostos que se ligam a VEGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas e anticorpos monoclonais genericamente e especificamente revelados em WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 e EP 0 769 947; aqueles conforme descritos por M. Prewett *et al. in Cancer Research*, **59** (1999) 5209-5218, por F. Yuan *et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** (dezembro de 1996) 14765-14770, por Z. Zhu *et al. in Cancer Res.*, **58** (1998) 3209-3214, e por J. Mordenti *et al. in Toxicologic Pathology*, **27 (1)** (1999) 14-21; em WO 00/37502 e WO 94/10202;

Angiostatin™, descrito por M. S. O'Reilly *et al.*, *Cell*, **79** (1994), 315-328; e Endostatin™, descrito por M. S. O'Reilly *et al.*, *Cell*, **88** (1997) 277-285;

os compostos que diminuem a atividade de EGF são especialmente compostos que inibem o recetor de EGF, especialmente a atividade de tirosina-cinase do recetor de EGF, e compostos que se ligam a EGF, e são em particular aqueles compostos genericamente e especificamente revelados em WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/33980;

os compostos que diminuem a atividade de c-Src incluem, mas sem constituir limitação, compostos que inibem a atividade de proteína tirosina-cinase c-Src conforme definido abaixo e inibidores da interação de SH2 tais como aqueles revelados em WO97/07131 e WO97/08193;

os compostos que inibem a atividade de proteína tirosina-cinase c-Src incluem, mas sem constituir limitação, compostos pertencendo às classes da estrutura de pirrolo-pirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas e piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas. Preferivelmente, o termo diz respeito àqueles compostos revelados em WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879 e WO97/49706;

os compostos que diminuem a atividade duma proteína-cinase C são especialmente aqueles derivados de estaurosporina

revelados em EP 0 296 110 (preparação farmacêutica descrita em WO 00/48571) compostos esses que são inibidores de proteína-cinase C;
outros compostos específicos que diminuem a atividade de proteína-cinase e que também podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção são Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PK1166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 e SU5416;
compostos antiangiogénicos tendo um outro mecanismo de ação que não a diminuição da atividade de proteína-cinase incluem, mas sem constituir limitação *e.g.* talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex) e ZD6126.

O termo "agonista de gonadorrelina" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, abarelix, goserrelina e acetato de goserrelina. Goserrelina é revelada em US 4 100 274 e pode ser administrada, *e.g.*, na forma como é comercializada, *e.g.* sob a marca comercial ZOLADEX™. Abarelix pode ser formulado, *e.g.* conforme revelado em US 5 843 901.

O termo "antiandrogénios" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, bicalutamida (CASODEX™), o qual pode ser formulado, *e.g.* conforme revelado em US 4 636 505.

O termo "bengamidas" diz respeito a bengamidas e seus derivados tendo propriedades antiproliferativas.

O termo "bisfosfonatos" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico e ácido zoledrónico. "Ácido etridónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial DIDRONEL™. "Ácido clodrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial BONEFOS™. "Ácido tiludrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial SKELID™. "Ácido pamidrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial AREDIA™. "Ácido alendrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial FOSAMAX™. "Ácido ibandrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial BONDRANAT™. "Ácido risedrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ACTONEL™. "Ácido zoledrónico" pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca comercial ZOMETA™.

O termo "anticorpos antiproliferativos" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin ™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) e Anticorpo 2C4.

Para o tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA), os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) podem ser usados em combinação com terapias de leucemia padrão, especialmente em combinação com terapias usadas para o tratamento de LMA. Em particular, os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) podem ser administrados em combinação com *e.g.* inibidores de farnesiltransferase e/ou outros fármacos úteis para o tratamento de LMA, tal como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, teniposide, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatina e PKC412.

A estrutura dos agentes activos identificados por n^{os} de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser tomada a partir da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou a partir de bases de dados, *e.g.* Patents International (*e.g.* IMS World Publications).

Os compostos acima mencionados, que podem ser usados em combinação com um composto da Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), podem ser preparados e administrados conforme descrito na técnica tal como nos documentos acima citados.

Condições de processo gerais

Todos os passos de processo aqui descritos podem ser realizados sob condições de reação conhecidas,

preferivelmente sob aquelas especificamente mencionadas, na ausência de ou usualmente na presença de solventes ou diluentes, preferivelmente aqueles que são inertes para os reagentes usados e capazes de os dissolver, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes de neutralização, por exemplo permutadores iónicos, tipicamente permutadores catiónicos, por exemplo na forma H^+, dependendo do tipo de reação e/ou reagentes a temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo no intervalo desde -100 °C até cerca de 190 °C, preferivelmente desde cerca de -80 °C até cerca de 150 °C, por exemplo a -80 até -60 °C, à temperatura ambiente, a -20 até 40 °C ou no ponto de ebulição do solvente usado, sob pressão atmosférica ou num vaso fechado, onde sob pressão apropriada, e/ou numa atmosfera inerte, por exemplo sob árgon ou azoto.

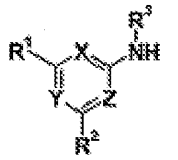
Deverá ser enfatizado que reações análogas às conversões mencionadas neste capítulo podem também ocorrer ao nível de intermediários apropriados.

Descrição detalhada do processo

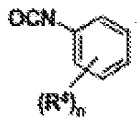
As heteroaril-aril-ureias da presente invenção podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos na técnica.

De acordo com um processo exemplar geral, os

compostos tendo a estrutura da fórmula geral (I), podem ser preparados por reação de uma heteroaril-amina de Fórmula geral (VIII) com um isocianato de arilo de Fórmula geral (IX):

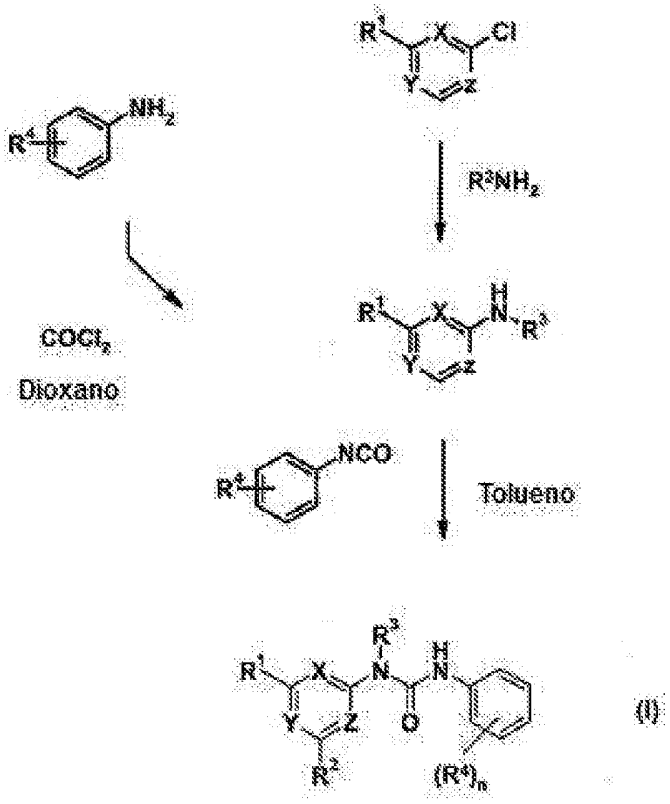


(VIII)



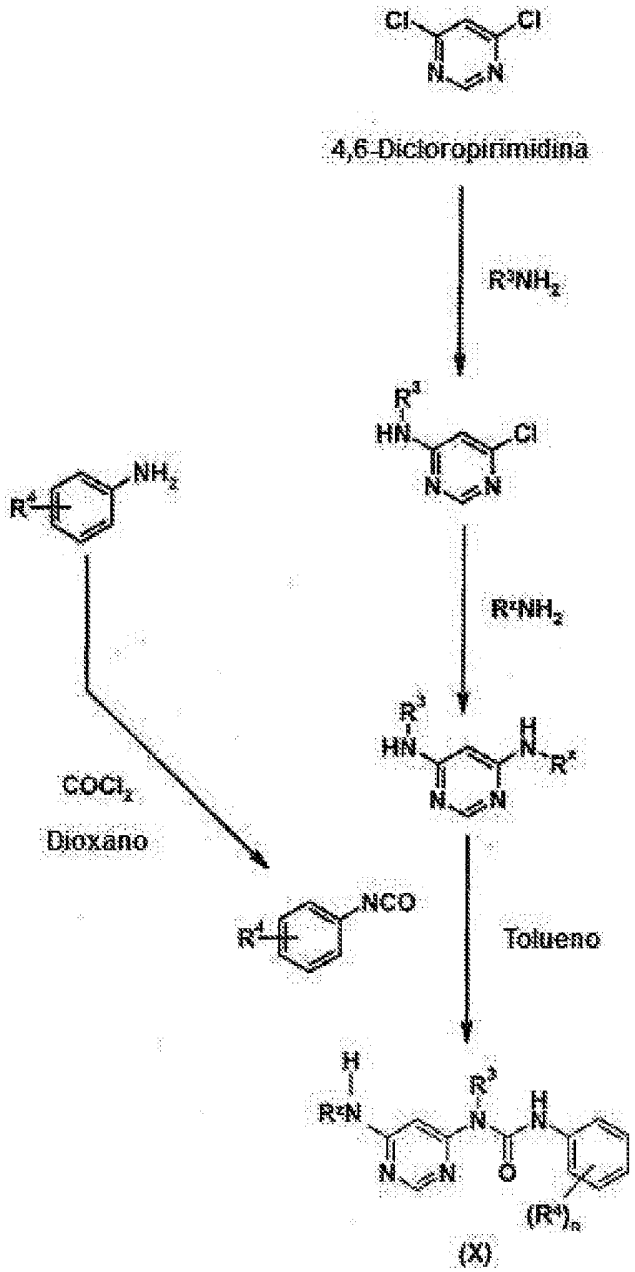
(IX)

A reação pode por exemplo ser realizada num solvente aprótico, tal como tolueno, por exemplo. Um procedimento exemplar é mostrado abaixo:



(I)

Uma incorporação preferida é como segue:



Passos de processo adicionais

Nos passos de processo adicionais, realizados conforme desejado, os grupos funcionais dos compostos de partida que não deverão tomar parte na reação podem estar presentes em forma não protegida ou podem ser protegidos por exemplo por um ou mais dos grupos de proteção

mencionado acima sob o título "grupos de proteção". Os grupos de proteção são em seguida completamente ou parcialmente removidos de acordo com um dos métodos aí descritos.

Sais dum composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) com a grupo formante de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de per si. Sais de adição de ácido de compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) podem por conseguinte ser obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente de permuta aniónica adequado.

Os sais podem usualmente ser convertidos a compostos livres, *e.g.* por tratamento com agentes básicos adequados, por exemplo com carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, ou hidróxidos de metal alcalino, tipicamente carbonato de potássio ou hidróxido de sódio.

As misturas estereoisoméricas, *e.g.* misturas de diastereómeros, podem ser separadas nos seus isómeros correspondentes de uma maneira conhecida de per si por meio de métodos de separação adequados. As misturas diastereoméricas por exemplo podem ser separadas nos seus diastereómeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente e procedimentos semelhantes. Esta separação pode ter lugar ao nível de um composto de partida ou num composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), nele próprio. Os enantiómeros podem ser separados através da formação de

sais diastereoméricos, por exemplo por formação de sal com um enantiómero puro de ácido quiral, ou por meio de cromatografia, por exemplo por HPLC, usando substratos cromatográficos com ligandos quirais.

Um composto da invenção, onde hidrogénio está presente, pode ser convertido ao respetivo composto em que R^3 ou R^z é alquilo inferior por reação *e.g.* com a composto diazoalquilo inferior, especialmente diazometano, num solvente inerte, preferivelmente na presença de um catalisador de metal nobre, especialmente em forma dispersa, *e.g.* cobre, ou um sal de metal nobre, *e.g.* cloreto de cobre (I) ou sulfato de cobre (II). Também a reação com halogenetos de alquilo inferior é possível, ou com outro grupo separável carregando alcanos inferiores, *e.g.* álcoois esterificados de alquilo inferior por um ácido sulfónico orgânico forte, tal como um ácido (alcano inferior)sulfónico (facultativamente substituído por halogéneo, tal como flúor), um ácido sulfónico aromático, por exemplo ácido benzenossulfónico não substituído ou substituído, sendo os substituintes preferivelmente selecionados de entre alquilo inferior, tal como metilo, halogéneo, tal como bromo, e/ou nitro, *e.g.* esterificado por ácido metanossulfónico, ou ácido *p*-toluenossulfónico. A alquilação tem lugar sob condições usuais para alquilação de amidas, especialmente em solução aquosa e/ou na presença de solventes polares, tipicamente álcoois, por exemplo metanol, etanol, isopropanol ou etilenoglicol, ou solvente apróticos dipolares, *e.g.* tetra-hidrofurano, dioxano ou dimetilformamida, onde aplicável na presença de catali-

sadores acídicos ou básicos, geralmente a temperaturas desde cerca de 0 °C até à temperatura de ebulição da mistura reacional correspondente, preferivelmente entre 20 °C e temperatura de refluxo, se necessário sob pressão aumentada, *e.g.* num tubo vedado, e/ou sob gás inerte, tipicamente azoto ou árgon.

Os sais podem estar presentes em todos os compostos de partida e transientes, se estes contiverem grupos que formam sal. Os sais também podem estar presentes durante a reação de tais compostos, com a condição de a reação não ser por esse meio perturbada.

Em todas as fases de reação, as misturas isoméricas que ocorrem podem ser separadas nos seus isómeros individuais, *e.g.* diastereómeros ou enantiómeros, ou em quaisquer misturas de isómeros, *e.g.* racematos ou misturas diastereoméricas.

A invenção diz também respeito àquelas formas do processo nas quais se parte dum composto obtenível em qualquer fase como transiente e leva a cabo os passos que faltam, ou quebra o processo em qualquer fase, ou forma um material de partida sob as condições de reação, ou usa o referido material de partida na forma de um derivado reactivo ou sal, ou produz um composto obtenível por meio do processo de acordo com a invenção e processa o referido composto *in situ*. Na incorporação preferida, parte-se daqueles materiais de partida que levam aos compostos aqui descritos acima como preferidos, particularmente como

especialmente preferidos, primariamente preferidos, e/ou preferidos acima de todos.

Na incorporação preferida, um composto de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar) é preparado de acordo com ou em analogia com os processos e passos de processo definidos nos Exemplos.

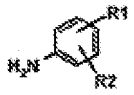
Os compostos de Fórmula (I) (ou sua fórmula exemplar), incluindo seus sais, são também obteníveis na forma de hidratos, ou os seus cristais podem incluir por exemplo o solvente usado para cristalização (presente na forma de solvatos).

EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos servem para ilustrar a invenção sem limitação do seu âmbito e alcance.

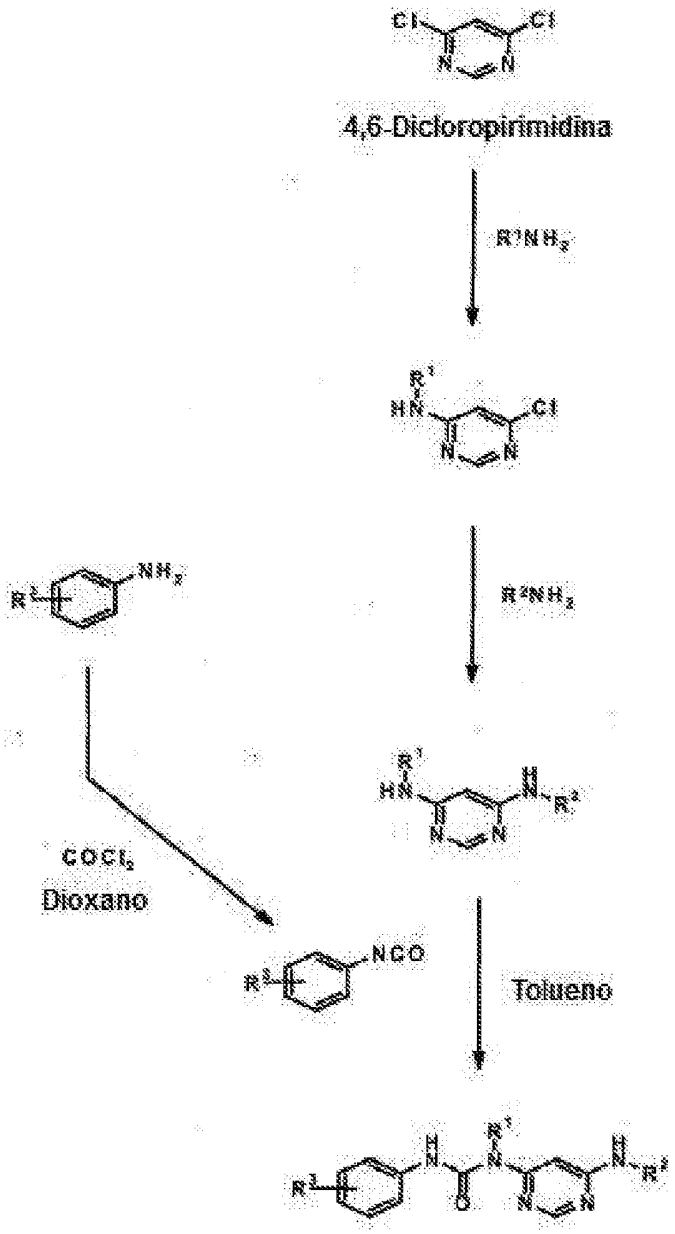
As temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que indicado de outra maneira, as reações têm lugar à temperatura ambiente sob atmosfera de N_2.

Os valores R_f que indicam a razão da distância percorrida por cada substância pela distância percorrida pelo eluente da frente são determinados em placas de camada fina de gel de sílica (Merck, Darmstadt, Alemanha) por cromatografia de camada fina usando os respetivos sistemas solventes nomeados.



As anilinas mais respetivas são descritos em WO 03/099771 ou podem ser preparadas analogamente aos derivados aqui exemplificados. Todas as outras são descritas algures.

ESQUEMA DE SÍNTESE GERAL:



Condições de HPLC

Gradiente A: Realizado num sistema Waters equipado com um autoamostrador CTC Analytics HTS PAL, 515 bombas, e um detetor 996 DAD operando em 210 nm. Coluna: CC70/3 Nucleosil 100-3 C_{18} (3 μ, 70 × 3 mm, Macherey-Nagel, pedido n° 721791.30), temperatura: 45 °C, fluxo: 1,2 mL min^{-1}. Eluentes: A: água + 0,2% H_3PO_4 (85%, (Merck 100552) + 2% Me_4NOH_1 (10%, Merck 108123), B: acetonitrilo + água 20% + H_3PO_4 0,1% (85%) + Me_4NOH 1% (10%). Gradiente: B 0% até B 95% dentro de 6,6 min., em seguida B 95% 4,4 min.

Gradiente B: Gradiente linear CH_3CN (TFA 0,1%) 20-100% e H_2O (TFA 0,1%) em 7 min + 2 min CH_3CN 100% (TFA 0,1%); deteção em 215 nm, velocidade de fluxo 1 mL/min a 30 °C. Coluna: Nucleosil 100-3 C18 (125 × 4,0 mm).

Gradiente C: Coluna: (50 × 4,6 mm) cheia com de material de inversão de fases C18-Nucleosil (Intercrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB). Deteção por UV absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 2 mL/min. Gradiente: 20% → 100% a) em b) durante 14 min + 5 min 100% a). a): acetonitrilo + TFA 0,1%; b): água + TFA 0,1%.

Gradiente D: Coluna: (50 × 4,6 mm) cheia com material de inversão de fases C18-Nucleosil (Intercrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB). Deteção por UV absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 2 mL/min. Gradiente: 15% → 100% a) em

b) durante 2,25 min + 1,25 min 100% a). a): acetonitrilo + TFA 0,1%; b): água + TFA 0,1%.

Gradiente E: Coluna: (50 × 4,6 mm) cheia com material de inversão de fases C18-Nucleosil (Intercrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB). Deteção por UV absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 2 mL/min. Gradiente: 5% → 60% a) em b) durante 9 min + 7 min 60% a). a): acetonitrilo + TFA 0,1%; b): água + TFA 0,1%.

Gradiente F: Coluna: (125 × 4 mm) cheia com Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteção por UV absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 1,5 mL/min. Gradiente linear: CH_3CN (TFA 0,1%) 5%-100% e H_2O (TFA 0,1%) em 5 min, em seguida CH_3CN (TFA 0,1%) 100% durante 1 min.

Gradiente G: Coluna: (125 × 4 mm) cheia com Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteção por UV; absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 1,5 mL/min. Gradiente linear: CH_3CN (TFA 0,1%) e H_2O (TFA 0,1%) 10%-100% em 5 min, em seguida CH_3CN 100% (TFA 0,1%) durante 1 min.

Gradiente H: Coluna: (125 × 4 mm) cheia com Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteção por UV absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 1,5 mL/min. Gradiente linear: CH_3CN (TFA 0,1%) e H_2O (TFA 0,1%) 30%-100% em 5 min, em seguida 100% CH_3CN (TFA 0,1%) durante 1 min.

Gradiente I: Coluna: (250 × 4 mm) cheia com Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteção por UV absorção em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 2 mL/min. Gradiente linear: CH_3CN (TFA 0,1%) e H_2O (TFA 0,1%) 2%-100% em 10 min, em seguida CH_3CN (TFA 0,1%) 100% durante 3 min.

Gradiente J: Gradiente linear CH_3CN 20-100% em 5 min + 1,5 min CH_3CN (TFA 0,1%) 100%; deteção em 215 nm, velocidade de fluxo 1 mL/min a 30 °C. Coluna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4,0mm).

Abreviaturas

Ac = Acetilo

AcCN = acetonitrilo

Anal. = análise elementar (para os átomos indicados, diferença entre o valor calculado e medido < 0,4%)

brine = solução aquosa saturada de cloreto de sódio

conc^a = concentrada

d = dia(s)

DCM = diclorometano

DIPE = éter diisopropílico

DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMAP = dimetilaminopiridina

DMEU = 1,3-dimetil-2-imidazolidinona

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EE = éter dietílico

ESI-MS = espetroscopia de massa de ionização por eletrospray

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

Et_3N = trietilamina

Ex. = Exemplo

h = hora(s)

HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametilurónio

HPLC = cromatografia líquida de alta eficiência

Hx = hexanos

L = litro(s)

Me = metilo

MeOH = metanol

min = minuto(s)

m.p. = ponto de fusão

MPLC = cromatografia líquida de média pressão

- sistema Combi Flash: fase normal SiO_2
- sistema Gilson: Nucleosil C18 de inversão da fases (H_2O/CH_3CN + TFA), produto geralmente obtido na forma de base livre após neutralização com $NaHCO_3$

MS = espetro de massa

NEt_3 = trietilamina

NMP = *N*-metil-pirrolidinona

NMR = espetroscopia de ressonância magnética nuclear

$Pd(PhCN)_2Cl_2$ = cloreto de bis(benzonitrilo)paládio (II)

Rf = fator de retenção (TLC)

RT = temperatura ambiente

sat° = saturado

TBME = éter metílico e *terc*-butílico

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetra-hidrofurano

TLC = cromatografia de camada fina

t_R = tempo de retenção (HPLC)

trifosgénio = carbonato de bis(triclorometilo)

PREPARAÇÕES

Os compostos dos exemplos 76, 95, 171-195, 197-215, 216 (compostos 1-54) e 227-230, são proporcionados para fins de referência.

PREPARAÇÃO 1:

2,6-Dicloro-3-metoxi-isocianato

A uma solução de 2,6-dicloro-3-metoxianilina (0,25 g, 1,30 mmol, 1,0 eq) em dioxano (7,5 mL) é adicionado uma solução de fosgénio 20% em tolueno (0,69 mL, 1,30 mmol, 1,0 eq) via uma seringa hipodérmica. A mistura reacional castanha clara é agitada sob azoto à temperatura ambiente durante a noite. A solução límpida obtida é evaporada em alto vácuo usando um evaporador rotativo a uma temperatura de banho de 45 °C para produzir um óleo castanho que solidifica em repouso: 400 MHz ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,90 (s, 3H, OMe), 6,72 (d, 1H, Ar-H4), 7,27 (d, 1H, Ar-H5).

2,6-Dicloro-3-metoxianilina

A uma solução de hidrocloreto de 2,4-dicloro-3--aminofenol (GLSynthesis, 7,70 g, 35,9 mmol, 1,0 eq) em acetona é adicionado hidróxido de potássio em pó 85% (9,48 g, 143,6 mmol, 4,0 eq) em pequenas porções. Em seguida, sulfato de dimetilo (5,13 mL, 53,9 mmol, 1,5 eq) é adicionado a uma velocidade tal que a temperatura interna não sobe acima de 30 °C. Após 1 h de agitação à temperatura ambiente, água (50 mL) é adicionado e a agitação é continuada durante mais uma hora. O solvente é evaporado e o resíduo é distribuído entre acetato de etilo (150 mL) e água (100 mL). A camada orgânica é isolada, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada para dar um óleo amarelo. A destilação com Kugelrohr produz o produto desejado na forma de um óleo incolor: p.e. 150 °C/0,3 mbar, HPLC: t_R = 5,61 min (pureza: 90%, gradiente A), 400 MHz ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,87 (s, 3H, OMe), 4,49 (br s, 2H, NH_2), 6,30 (d, 1H, Ar-H4), 7,11 (d, 1H, Ar-H5).

PREPARAÇÃO 2:

2,6-Dicloro-3,5-dimetoxianilina

A uma solução de *N*-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)--acetamida (6,72 g, 25,4 mmol) em etanol (400 mL) é adicionado KOH 3 M (134 mL). Em seguida, a mistura reacional é refluxada durante 90 h. Após arrefecimento água (270 mL) é adicionada gota a gota com agitação vigorosa. O precipitado formado é separado por filtração, lavado (1x EtOH/água 1:1, 50 mL, 1x água, 100 mL), e seco em vácuo a

50 °C durante a noite. O composto mencionado em título foi obtido na forma de cristais incolores: HPLC: t_R = 5,43 min (pureza: >99%, gradiente A), ESI-MS: 221,9/223,9/225,8 $[MH]^+$, 400 MHz ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,89 (s, 6H, 2x OMe), 4,56 (br s, 2H, NH_2), 6,03 (s, 1H, Ar-H4).

_N_-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)acetamida

Cloreto de sulfurilo (26,9 mL, 325 mmol, 1,93 eq) é adicionado (em 7 min) a uma suspensão fria (0 °C) de *N*-(3,5-dimetoxifenil)-acetamida (32,9 g, 169 mmol) em AcCN (500 mL), sob uma atmosfera inerte. Uma mistura amarelada resultante é deixada em agitação 30 min e extinta por adição gota a gota de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (250 mL). O precipitado resultante é recolhido por filtração em vácuo, lavado com água (300 mL) e seco para produzir 20 g do produto desejado (lote 1). O filtrado é diluído com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (300 mL) e extraído com EE (2 × 300 mL). A fase orgânica é lavada com água e água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EE/Hx, 1:1→2:1) para proporcionar 8,8 g de produto (lote 2). Os lotes 1 e 2 são combinados e agitados em hexano. O sólido é recolhido por filtração, lavado com hexano e seco para produzir 25,8 g do composto mencionado em título na forma de um sólido branco. ESI-MS: 264,0/266,0 $[MH]^+$.

PREPARAÇÃO 3:

N-(3-Amino-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

Uma suspensão de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-3--trifluorometil-benzamida (9,91 g, 30,6 mmol) e paládio 10% sobre carvão vegetal (990 mg) em etanol (180 mL) é hidrogenado à pressão atmosférica e temperatura ambiente. Após 2 h a reação está completa, o catalisador é removido por filtração através de Celite, e o filtrado é evaporado até à secura. A recristalização do produto cru em acetato de etilo/hexanos seguido por secagem em vácuo a 45 °C durante a noite produz o composto mencionado em título na forma de agulhas cinzentas claras felpudas: HPLC: t_R = 5,38 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 295,3 $[MH]^+$.

N-(4-Metil-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil--benzamida

A uma solução de 4-metil-3-nitroanilina (5 g, 32,2 mmol, 1,0 eq) e trietilamina (5,38 mL, 38,6 mmol, 1,2 eq) em diclorometano (100 mL) é adicionada uma solução de cloreto de 3-tri-fluorometilbenzoílo (33,8 mmol, 1,05 eq) dentro de 30 min. A suspensão formada é agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional é diluída com diclorometano (800 mL) e extraída com água (100 mL), Na_2CO_3 aquoso 2 M (100 mL), HCl 2 M (100 mL), água (100 mL). A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada até um volume de cerca de 100 mL e diluída com hexanos (100 mL). O precipitado é separado por filtração, lavado com hexanos/diclorometano 1:1 e hexanos.

A secagem em vácuo durante a noite à temperatura ambiente dá agulhas finas amarelas claras: HPLC: t_R = 6,72 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 325,2 $[MH]^+$.

PREPARAÇÃO 4:

Ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetvO-3-trifluorometil--benzóico

A uma solução 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-3--trifluorometil-benzoato de etilo (7,23 g, 21,1 mmol, 1,0 eq) em etanol (40 mL) é adicionado NaOH 1 M (30,6 mL, 30,6 mmol, 1,4 eq). Após agitação durante 2 h à temperatura ambiente, é obtida uma solução amarela pálida límpida. Uma mistura é evaporada até um volume de 30 mL. Em seguida, a solução é ajustada até pH 7 por adição de HCl 1 M e o solvente é separado por vaporização. O resíduo é recebido três vezes em tolueno (70 mL) e evaporado. O material cru é dissolvido em etanol/THF 1:9 (150 mL), filtrado, evaporado, triturado com acetato de etilo, e seco em vácuo a 60 °C durante a noite para produzir um pó bege: HPLC: t_R = 3,61 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 303,3 $[MH]^+$.

4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetilo)-3-trifluoro-metil-benzoato de etilo

A uma solução de N-metilpiperazina (5,8 g, 57,9 mmol, 1,0 eq) em tetra-hidrofurano (225 mL) contendo carbonato de potássio finamente moído anidro (10,4 g, 75,2 mmol, 1,3 eq) é adicionada uma solução de 4-bromo-metil-3-trifluorometilbenzoato de etilo (18,0 g, 57,9 mmol,

1,0 eq) em tetra-hidrofurano com agitação mecânica vigorosa dentro de 20 min. A agitação é continuada à temperatura ambiente durante 20 h. A suspensão obtida é filtrada, e o filtrado é evaporado para dar um óleo castanho. O produto cru é purificado por cromatografia de média pressão (290 g de gel de sílica, gradiente: TBME até EtOH/TBME 1:4 dentro de 30 min, em seguida NH_3 25%/EtOH/TBME 1:19:80 durante 60 min). As frações contendo o composto mencionado em título são combinadas e evaporadas para produzirem um óleo amarelo: HPLC: t_R = 4,75 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 331,4 $[MH]^+$.

4-Bromometil-3-trifluorometil-benzoato de etilo

Uma mistura de 4-metil-3-trifluorometilbenzoato de etilo (25,19 g, 108,5 mmol, 1,0 eq), N-bromossuccinimida (19,94 g, 112,02 mmol, 1,03 eq) e peróxido de benzoílo (0,21 g, 0,83 mmol, 0,75 mol%) é aquecida com refluxo e iluminada por uma lâmpada de luz do dia de 100 W durante 7 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a succinimida formada é separada por filtração. O filtrado é evaporado até à secura dando um óleo amarelo. A cromatografia flash (TBME/hexanos) dá um óleo incolor que solidifica em repouso: HPLC: t_R = 7,17 min (pureza: 97%, gradiente A), TLC: R_f = 0,30 (TBME/hexanos 1:9).

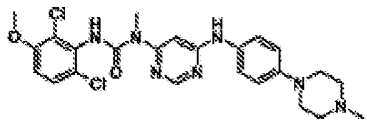
4-Metil-3-trifluorometilbenzoato de etilo

Uma solução de ácido 4-metil-3-trifluorometil-benzóico (24,5 g, 120 mmol) comercialmente disponível e

ácido sulfúrico conc° (6,5 mL) em etanol seco (245 mL) é refluxada durante 23 h. Após alcançar a temperatura ambiente, o solvente é evaporado e o resíduo é neutralizado por adição de solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. Uma mistura é extraída com acetato de etilo (3 × 40 mL). Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre Na_2SO_4 e evaporados até à secura para produzirem um óleo amarelo pálido: HPLC: t_R = 7,15 min (pureza: > 96%, gradiente A), ESI-MS: 233,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 1:

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



A uma solução de isocianato de 2,6-dicloro-3--metoxifenilo (Preparação 1, 52,3 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq) em tolueno (2,5 mL) é adicionada *N*-metil-*N*'-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (59,7 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq). A suspensão obtida é agitada sob árgon a 110 °C durante 17 h. Após arrefecimento, o produto cru é separado por filtração e purificado por cromatografia flash (100% DCM até MeOH 5% em DCM dentro de 35 min). As frações contendo o produto são combinadas e evaporadas até à secura. O resíduo é triturado com éter (2 mL) e tratado com ultrassons até uma suspensão homogénea ser obtida. O precipitado é separado por filtração e seco em vácuo a 60 °C durante a noite para produzir o composto mencionado

em título na forma de um pó incolor: p.f. 161,5-163 °C, HPLC: t_R = 5,07 min (pureza: >99%, gradiente A), ESI-MS: 516,6/518,5/520,4 $[MH]^+$.

_N_-Metil-_N'_-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

Uma solução de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil--amina (1,65 g, 11,5 mmol, 1,1 eq) e 4-(4-metilpiperazin-1--il)-anilina comercialmente disponível (2,0 g, 10,5 mmol, 1,0 eq) num mistura de água (4 mL) e ácido acético glacial (16 mL) é aquecida até 100 °C de temperatura interna durante 16 h. Após arrefecimento, o solvente é evaporado. O resíduo é recebido em metanol (50 mL) e tornado alcalino por adição de NH_3 25% em água. A isto, gel de sílica (11 g) é adicionado e o solvente é evaporado. O produto cru adsorvido em sílica é purificado por cromatografia líquida de meia pressão (A: TBME; B: MeOH-NH_3 99:1; gradiente: B 5% -> B 25% em 180 min). As frações contendo o produto são combinadas e evaporadas até à secura. O resíduo é triturado com éter. O produto é separado por filtração, lavado com éter e seco em vácuo a 50 °C durante a noite para dar o composto mencionado em título na forma de um pó amarelo pálido: t_R = 3,04 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 299,3 $[MH]^+$.

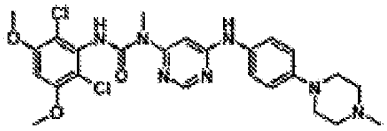
(6-Cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina

Este material foi preparado por um procedimento modificado publicado na literatura (*J. Appl. Chem.*, **5**

(1955) 358): A uma suspensão de 4,6-dicloropirimidina comercialmente disponível (20 g, 131,6 mmol, 1,0 eq) em isopropanol (60 mL) é adicionada metilamina 33% em etanol (40,1 mL, 328,9 mmol, 2,5 eq) a uma velocidade tal que a temperatura interna não sobe acima de 50 °C. Após completamento da adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida, água (50 mL) é adicionada e a suspensão formada é arrefecida num banho de gelo a 5 °C. O produto precipitado é separado por filtração, lavado com isopropanol/água 2:1 (45 mL) fria e água. O material recolhido é seco em vácuo durante a noite a 45 °C para produzir o composto mencionado em título na forma de um pó incolor: t_R = 3,57 min (pureza: >99%, gradiente A), ESI-MS: 144,3/146,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 2:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



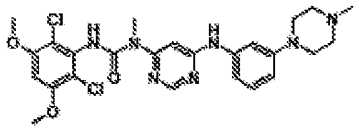
A uma solução de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina (Preparação 2, 74 mg, 0,34 mmol, 1,25 eq) em dioxano é adicionada solução a 20% de fosgénio em tolueno (191 µL, 0,36 mmol, 1,35 eq) sob árgon. A mistura reacional é agitada durante outras 6 h à temperatura ambiente sob árgon. Em seguida, o solvente é evaporado e o resíduo cristalino incolor é recebido em tolueno seco (2,5 mL).

Após a adição de *N*-metil-*N*'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil]-pirimidina-4,6-diamina (ver Exemplo 1, 80 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq), a suspensão é agitada a 70 °C durante 36 h sob árgon. Após arrefecimento, o precipitado é separado por filtração, lavado com tolueno, metanol/éter 1:1, e éter para dar um pó bege. O produto cru é purificado por cromatografia flash (MeOH 1% em DCM até MeOH 16% em DCM dentro de 30 min). As frações contendo o produto são combinadas, evaporadas e trituradas com éter. O precipitado é separado por filtração, lavado (1× metanol/éter 1:1 fria, 1× éter), e seco em vácuo a 45 °C durante a noite para produzir o composto mencionado em título na forma de um pó incolor: p.f. 221 °C (dec), ESI-MS: 546,1/548,0/550,0 $[MH]^+$.

Seguindo os procedimentos dos Exemplos 1 e 2 mas usando os materiais de partida apropriados, os Exemplos 3- podem ser preparados:

EXEMPLO 3:

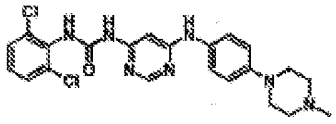
3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, p.f. 157-160 °C, ESI-MS: 546,1/547,8/549,9 $[MH]^+$.

EXEMPLO 4:

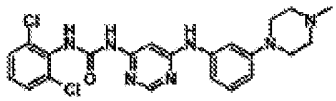
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 3,84 min (pureza: > 99%, gradiente B), ESI-MS: 472/474/476 $[MH]^+$.

EXEMPLO 5:

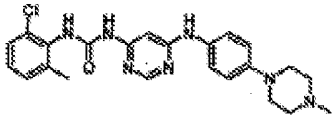
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó bege, p.f. 209-212 °C, TLC: R_f = 0,36 (DCM/MeOH/NH_3 25% 350:50:1), ESI-MS: 472/474/476 $[MH]^+$.

EXEMPLO 6:

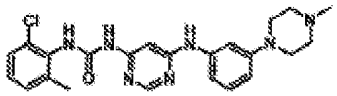
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,41 (DCM/MeOH/25%NH_3 350:50:1), HPLC: t_R = 10,39 min (pureza: 98%, Gradiente C), ESI-MS: 452/454 $[MH]^+$.

EXEMPLO 7:

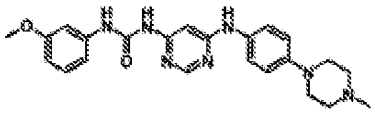
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,29 (DCM/MeOH/NH_3 25% 350:50:1), HPLC: t_R = 7,91 min (pureza: 99%, Gradiente C), ESI-MS: 452/454 $[MH]^+$.

EXEMPLO 8:

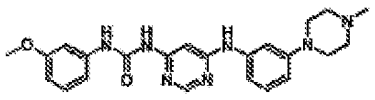
1-(3-Metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó bege, HPLC: t_R = 4,52 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 434,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 9:

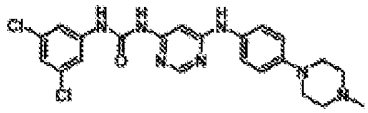
1-(3-Metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,20 (TBME/MeOH/NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 4,67 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 434,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 10:

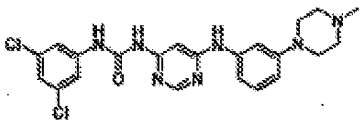
1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,62 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 472,3/474,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 11:

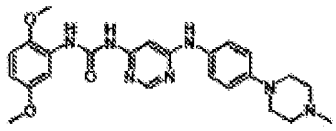
1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,71 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 472,4/474,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 12:

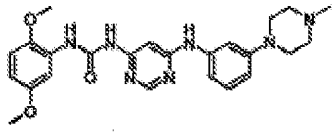
1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: Rf = 0,44 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,76 min (pureza: 90%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 13:

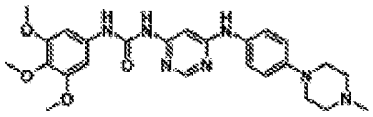
1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,27 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,90 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 14:

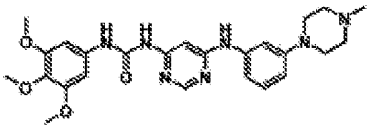
1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4--il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)ureia



Pó incolor, TLC: Rf = 0,30 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,36 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 494,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 15:

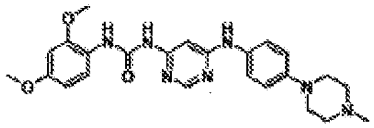
1-{6-[-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4--il)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,72 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 494,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 16:

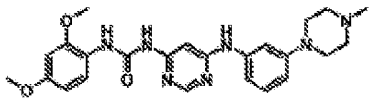
1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: Rf = 0,24 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,60 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 17:

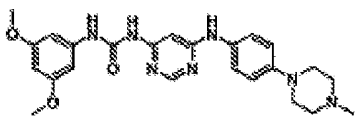
1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,75 min (pureza: > 95%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 18:

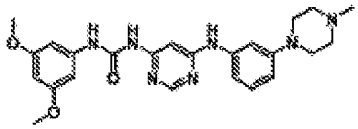
1-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: Rf = 0,19 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,66 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 19:

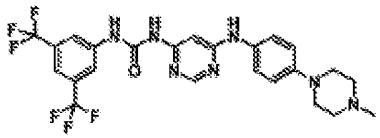
1-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,78 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 20:

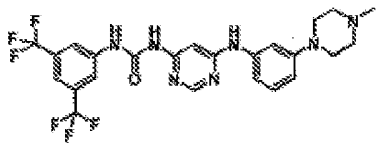
1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,86 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 540,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 21:

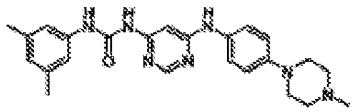
1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,98 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 540,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 22:

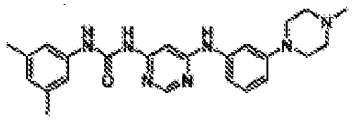
1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,69 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,05 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 432,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 23:

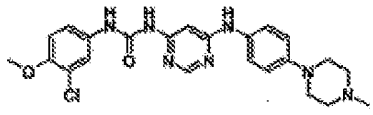
1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,31 (TBME/MeOH/NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 5,33 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 432,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 24:

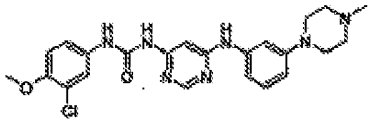
1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,17 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,79 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 468,3/470,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 25:

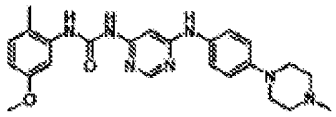
1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,57 (TBME/MeOH/NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 4,96 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 468,3/470,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 26:

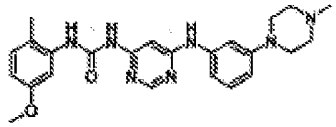
1-(5-Metoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó cinzento claro, HPLC: t_R = 4,87 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 448, 4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 27:

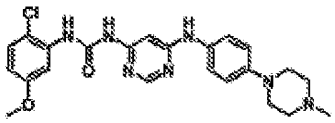
1-(5-Metoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: Rf = 0,63 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,95 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 448,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 28:

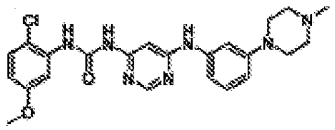
1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,35 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS:468,3/470,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 29:

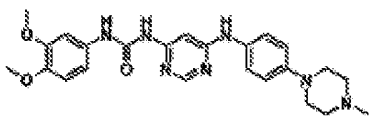
1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,33 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 468,4/470,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 30:

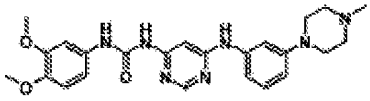
1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó amarelo pálido, TLC: R_f = 0,32 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,34 min (pureza: 98%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 31:

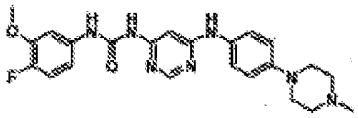
1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,36 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,62 min (pureza: 98%, gradiente A), ESI-MS: 464,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 32:

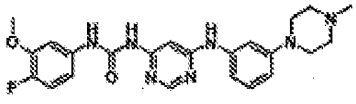
1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f= 0,63 (TBME/MeOH/NH_3 70:27:3), HPLC: t_R = 4,58 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 452,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 33:

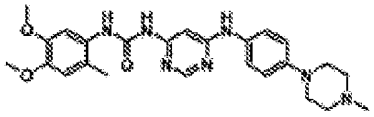
1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó amarelo pálido, TLC: R_f = 0,31 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,91 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 452,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 34:

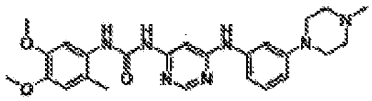
1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil)-3-(6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,27 (TBME/MeOH/NH_3 70:27:3), HPLC: t_R = 4,62 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 478,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 35:

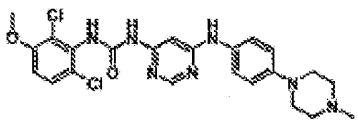
1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó amarelo pálido, TLC: R_f = 0,32 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 4,77 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 478,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 36:

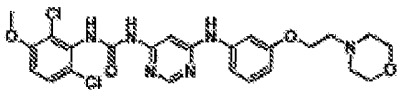
1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,30 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 4,83 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 502,6/504,4/506,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 37:

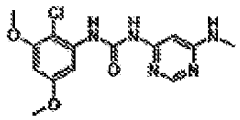
1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-il--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó amarelo pálido, TLC: R_f = 0,63 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 4,84 min (pureza: 89%, gradiente A), ESI-MS: 533,6/535,5/537,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 38:

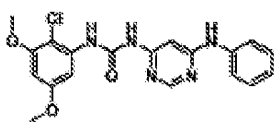
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-metilamino-pirimidin-4--il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,47 (TBME/MeOH/NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 5,21 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 338,3/340,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 39:

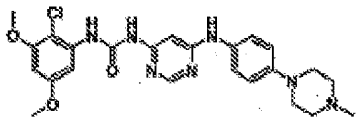
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-fenilamino-pirimidin-4--il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 6,60 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 400,4/402,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 40:

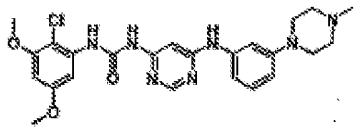
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,52 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,27 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 498,4/500,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 41:

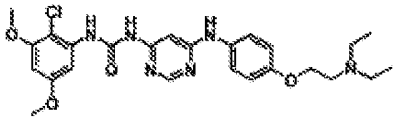
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,47 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,29 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 498,4/500,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 42:

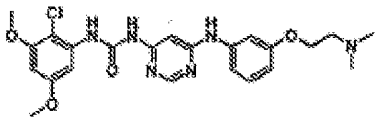
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,60 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,49 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 515,5/517,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 43:

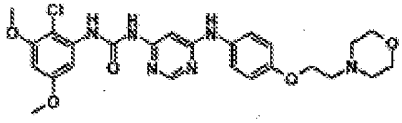
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-dimetilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,20 (TBME/MeOH 30:70), HPLC: t_R = 5,38 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 487,4/-489,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 44:

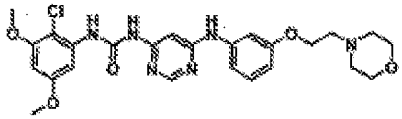
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,30 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 529,4/531,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 45:

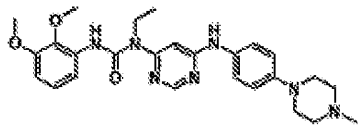
1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-il--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,40 (TBME/MeOH 75:25), HPLC: t_R = 5,29 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 529,4/-531,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 46:

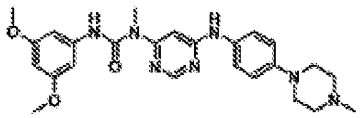
3-(2,3-Dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,57 (DCM/MeOH 85:15), HPLC: t_R = 5,29 min (pureza: 98%, gradiente A), ESI-MS: 492,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 47:

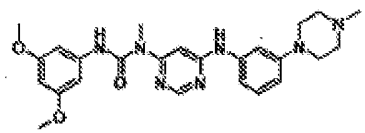
3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó amarelo pálido, TLC: R_f = 0,38 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,13 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 478,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 48:

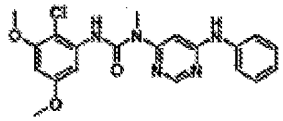
3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,48 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,21 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 478,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 49:

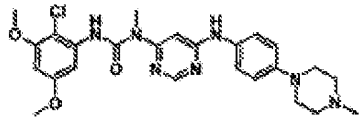
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-(6-fenilamino--pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 7,38 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 414,5/416,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 50:

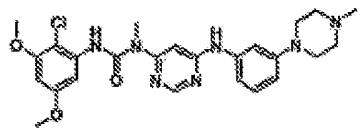
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 5,65 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 512,4/514,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 51:

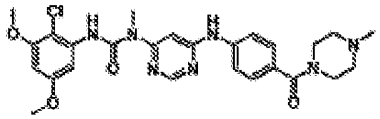
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,53 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,63 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 512,5/514,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 52:

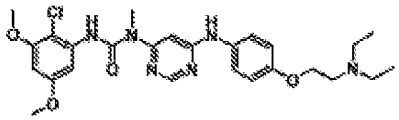
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,45 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 5,33 min (pureza: 90%, gradiente A), ESI-MS: 540,5/542,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 53:

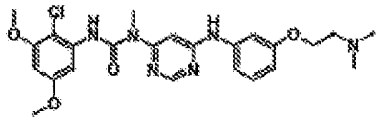
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metil-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,22 (TBME/MeOH 75:25), HPLC: t_R = 5,74 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 529,4/-531,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 54:

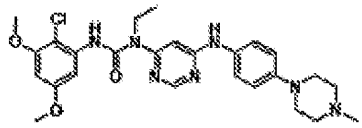
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-[3-(2-dimetilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metil-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,34 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,57 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 501,4/503,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 55:

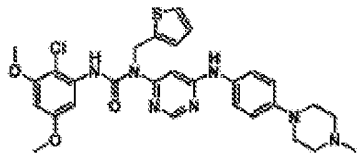
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,26 (DCM/MeOH 90:10), HPLC: t_R = 5,69 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 526,5/-528,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 56:

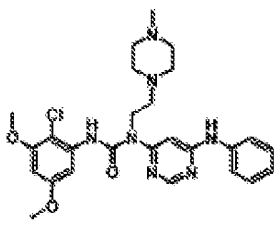
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-tiofen-2-ilmetil-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,36 (DCM/MeOH 90:10), HPLC: t_R = 6,10 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 594,5/-596,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 57:

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-metil-piperazin-1--il)-etil]-1-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)-ureia

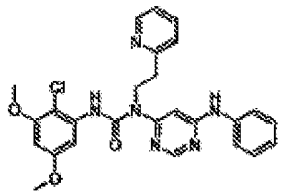


Pó incolor, TLC: R_f = 0,15 (TBME/MeOH 50:50), HPLC: t_R

= 5,82 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 526,5/528,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 58:

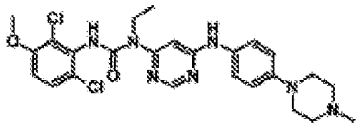
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-fenilamino-pirimidin-4--il)-1-(2-piridin-2-il-etil)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 7,30 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 505,4/507,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 59:

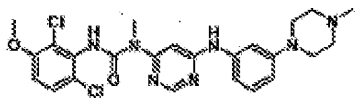
3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Espuma amarela, TLC: R_f = 0,26 (TBME/MeOH 40:60), HPLC: t_R = 5,37 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 530,1/532,0/534,0 $[MH]^+$.

EXEMPLO 60:

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia

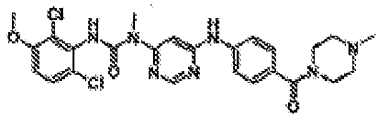


Pó incolor, TLC: R_f = 0,15 (TBME/MeOH 60:40), HPLC: t_R

= 5,31 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 516,1/-518,0/520,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 61:

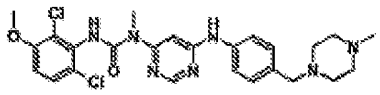
3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,67 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 5,11 min (pureza: 91%, gradiente A), ESI-MS: 544,4/-546,3/548,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 62:

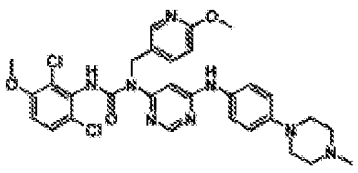
3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó bege, HPLC: t_R = 5,14 min (pureza: 93%, gradiente A), ESI-MS: 529,2/531,0/533,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 63:

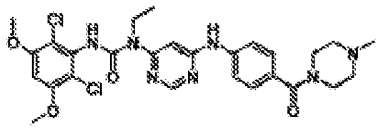
3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3--ilmetilo)-1-{6-|4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,56 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 5,69 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 623,0/-625,5/627,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 64:

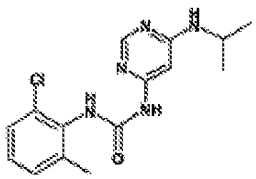
3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil--piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, TLC: R_f = 0,44 (DCM/MeOH 85:15), HPLC: t_R = 5,23 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 588,5/-590,1/592,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 65:

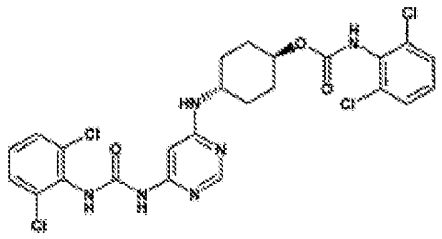
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-(6-isopropilamino-pirimidin-4--il)-ureia



Pó bege, p.f. 233-233 °C, TLC: R_f = 0,55 (DCM/MeOH/NH_3 25% 350:50:1), ESI-MS: 319/321 $[MH]^+$.

EXEMPLO 66:

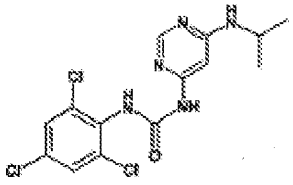
Éster de 4-{6-[3-(2,6-dicloro-fenil)-ureidol-pirimidin-4--ilamino]-ciclo-hexilo do ácido (2,6-dicloro-fenil)--carbâmico



Pó incolor, p.f. 222-224 °C, ESI-MS: 582/584/586 $[MH]^+$.

EXEMPLO 67:

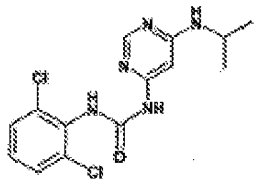
1-(6-Isopropilamino-pirimidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro--fenil)-ureia



Pó incolor, p.f. 218-220 °C, HPLC: t_R = 9,92 min (pureza: 100%, gradiente C).

EXEMPLO 68:

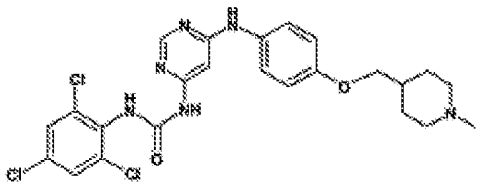
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il)--ureia



Pó incolor, p.f. 203-204 °C, ESI-MS: 340/342/586 $[MH]^+$.

EXEMPLO 69:

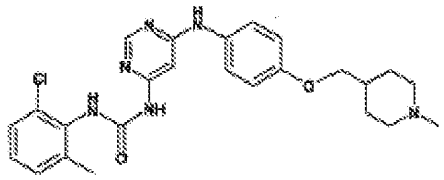
1-(6-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia



Pó ligeiramente amarelo, p.f. 189-191 °C, ESI-MS: 535/537/539 $[MH]^+$.

EXEMPLO 70:

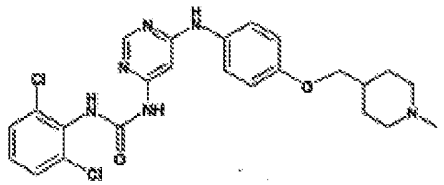
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4--ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó ligeiramente amarelo, p.f. 178-180 °C, ESI-MS: 481/483 $[MH]^+$.

EXEMPLO 71:

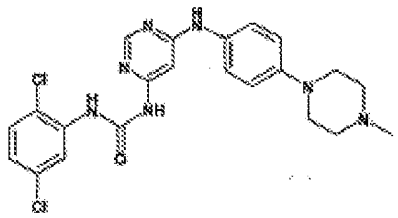
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4--ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 183-185 °C, ESI-MS: 501/503 $[MH]^+$.

EXEMPLO 72:

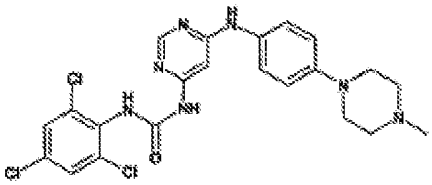
1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-(6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 223-225 °C, ESI-MS: 472/474 $[MH]^+$.

EXEMPLO 73:

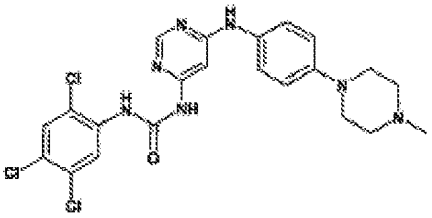
1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4--il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia



Pó incolor, p.f. 209-211 °C, ESI-MS: 506/508/510 $[MH]^+$.

EXEMPLO 74:

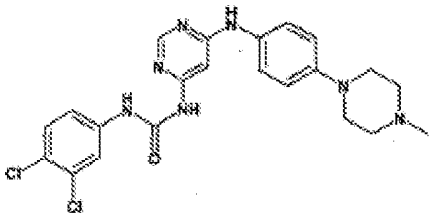
1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4--il)-3-(2,4,5-tricloro-fenil)-ureia



Pó incolor, p.f. 252-254 °C, ESI-MS: 506/508/510 $[MH]^+$.

EXEMPLO 75:

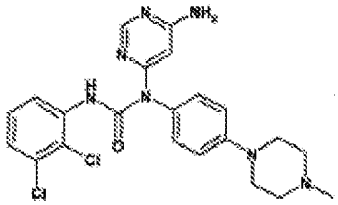
1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 260-262 °C, ESI-MS: 472/474 $[MH]^+$.

EXEMPLO 76:

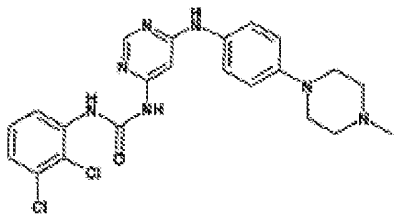
1-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-(2,3-dicloro-fenil)-1-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenil]-ureia



Pó incolor, p.f. 280-282 °C, ESI-MS: 472/474 $[MH]^+$.

EXEMPLO 77:

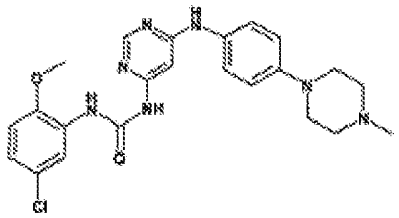
1-(2,3-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 279-281 °C, ESI-MS: 472/474 $[MH]^+$.

EXEMPLO 78:

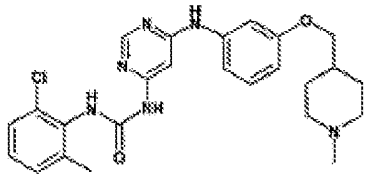
1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Resina incolor, TLC: R_f = 0,41 (DCM/MeOH/NH_3 25% 350:50:1), HPLC: t_R = 13,25 min (pureza: 100%, gradiente E), ESI-MS: 468/470 $[MH]^+$.

EXEMPLO 79:

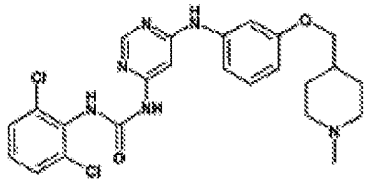
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 200-204 °C, ESI-MS: 481/483 $[MH]^+$.

EXEMPLO 80:

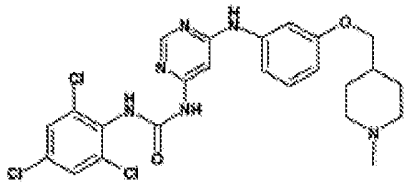
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 198-200 °C, ESI-MS: 501/503 $[MH]^+$.

EXEMPLO 81:

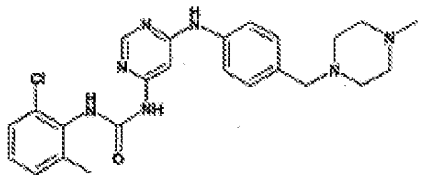
1-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia



Pó incolor, p.f. 222-225 °C, ESI-MS: 535/537/539 [MH]+.

EXEMPLO 82:

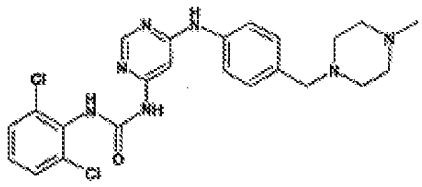
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 199-201 °C, ESI-MS: 466/468 $[MH]^+$.

EXEMPLO 83:

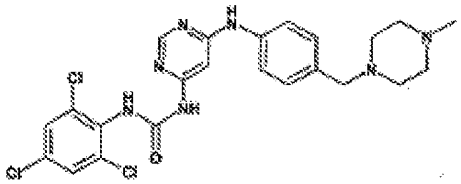
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, p.f. 199-201 °C, ESI-MS: 466/468 $[MH]^+$.

EXEMPLO 84:

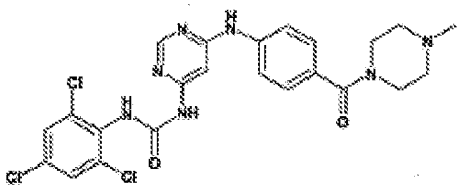
1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)ureia



Pó amarelado, p.f. 194-196 °C, ESI-MS: 520/522/524 $[MH]^+$.

EXEMPLO 85:

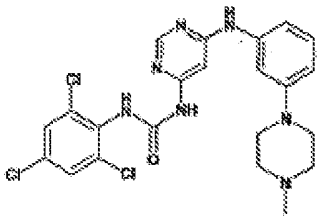
1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia



Material amorfo, p.f. 165-175 °C, TLC: R_f = 0,61 (DCM/MeOH/NH_3 25% 150:50:1), HPLC: t_R = 8,63 min (pureza: 98,8%, gradiente C), ESI-MS: 534/536/538 $[MH]^+$.

EXEMPLO 86:

1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4--il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia

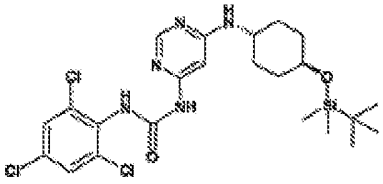


Material amorfo amarelado, p.f. 138-142 °C, TLC: R_f =

0,41 (DCM/MeOH/NH_3 25% 350:50:1), HPLC: t_R = 8,92 min (pureza: 99%, gradiente C), ESI-MS: 506/508/510 $[MH]^+$.

EXEMPLO 87:

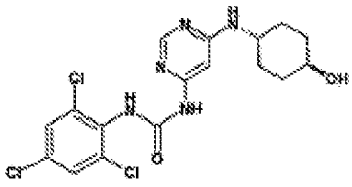
1-{6-[(*trans*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclo-hexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia



Pó incolor, p.f. 198-199 °C, ESI-MS: 570/572/574 $[MH]^+$.

EXEMPLO 88:

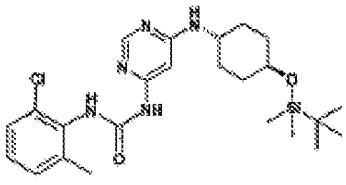
1-[6-((*trans*)-4-Hidroxi-ciclo-hexilamino)-pirimidin-4-il]--3-(2,4,6-tricloro-fenil)ureia



Pó incolor, p.f. 171-173 °C, ESI-MS: 430/432/434 $[MH]^+$.

EXEMPLO 89:

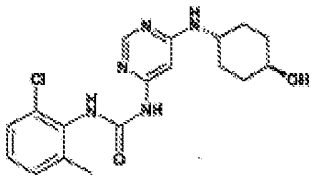
1-{6-[(*trans*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclo--hexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2-cloro-6-metil-fenil)ureia



Pó bege, p.f. 218-220 °C, TLC: R_f = 0,74 (acetato de etilo/metanol 95:5), HPLC: t_R 13,92 min (pureza: 93,9%, gradiente C), ESI-MS: 490/492 $[MH]^+$.

EXEMPLO 90:

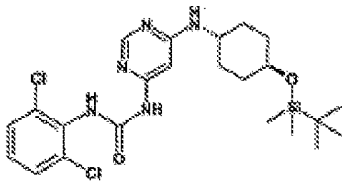
1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-[6-((*trans*)-4-hidroxi-ciclo--hexilamino)-pirimidin-4-il]-ureia



Pó incolor, p.f. 149-152 °C, TLC: R_f = 0,22 (acetato de etilo/metanol 95:5), HPLC: t_R = 7,77 min (pureza: 95,2%, gradiente C), ESI-MS: 376/378 $[MH]^+$.

EXEMPLO 91:

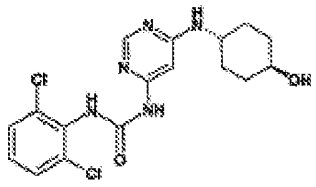
1-{6-[(*trans*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclo--hexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,6-dicloro-fenil)-ureia



Pó incolor, p.f. 211-212 °C, HPLC: t_R = 2,63 min (pureza: 97,9%, gradiente D), ESI-MS: 510/512 $[MH]^+$.

EXEMPLO 92:

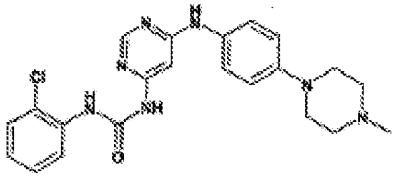
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-((*trans*)-4-hidroxi-ciclo--hexilamino)-pirimidin-4-il]-ureia



Material amorfo, TLC: R_f = 0,28 (acetato de etilo/-metanol 95:5), HPLC: t_R = 13,54 min (pureza: 100%, gradiente C), ESI-MS: 396/398 $[MH]^+$.

EXEMPLO 93:

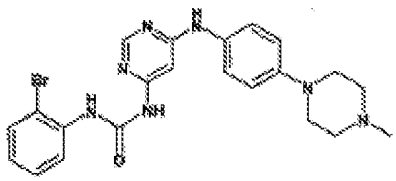
1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó bege, HPLC: t_R = 4,17 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 438/440 $[MH]^+$.

EXEMPLO 94:

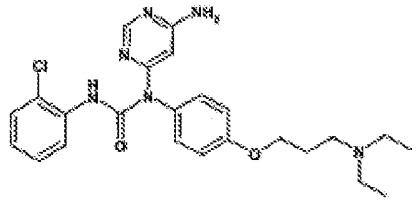
1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,23 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 482/484 $[MH]^+$.

EXEMPLO 95:

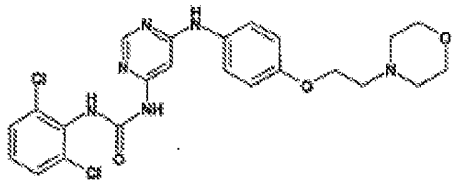
1-(6-Amino-pirimidin-4-il}-3-(2-cloro-fenil)-1-[4-(3--dietilamino-propoxi)-fenil]-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,42 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 469/471 $[MH]^+$.

EXEMPLO 96:

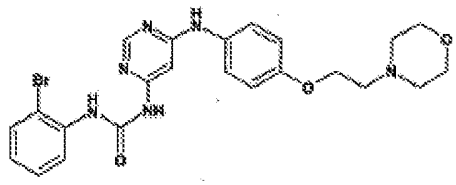
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-{4-(2-morfolin-4-il-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó bege, HPLC: t_R = 3,93 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 503/505 $[MH]^+$.

EXEMPLO 97:

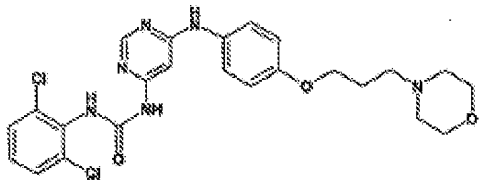
1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó branco, HPLC: t_R = 4,29 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 513/515 $[MH]^+$.

EXEMPLO 98:

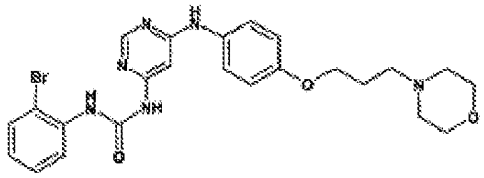
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,05 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 517/519 $[MH]^+$.

EXEMPLO 99:

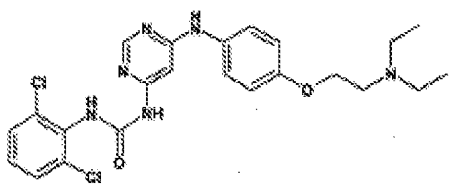
1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,42 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 527/529 $[MH]^+$.

EXEMPLO 100:

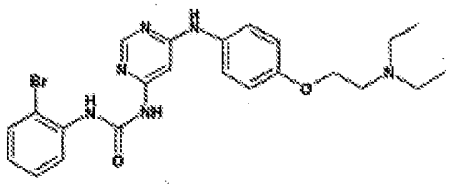
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,12 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 489/491 $[MH]^+$.

EXEMPLO 101:

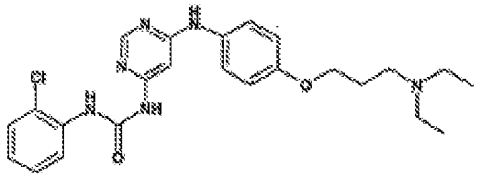
1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,55 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 499/501 $[MH]^+$.

EXEMPLO 102:

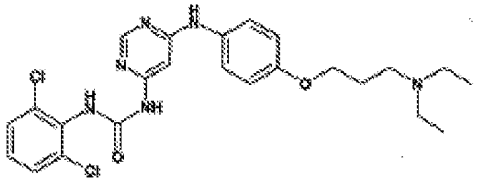
1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,58 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 469/471 $[MH]^+$.

EXEMPLO 103:

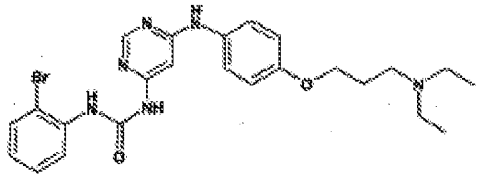
1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,26 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 503/505 $[MH]^+$.

EXEMPLO 104:

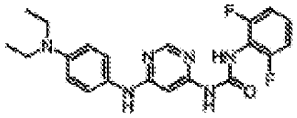
1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



Pó incolor, HPLC: t_R = 4,62 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 513/515 $[MH]^+$.

EXEMPLO 105:

1-[6-(4-Dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6--difluoro-fenil)-ureia



A. N-(4-Dietilamino-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

Uma mistura de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (0,65 g, 5 mmol), 4-amino-N,N-dietilanilina (0,82 mL, 5 mmol), 2-propanol (5 mL) e HCl conc° (0,225 mL, ~2,5 mmol) é agitada durante 36 h a 90 °C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é distribuída entre solução meia saturada de K_2CO_3 e acetato de etilo. O precipitado assim formado é separado por filtração, lavado com H_2O e acetato de etilo e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido acinzentado, HPLC: t_R = 2,37 min (gradiente F), ESI-MS: 258,3 $[MH]^+$.

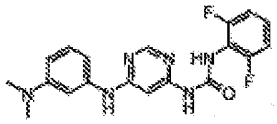
B. 1-[6-(4-Dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]--3-(2,6-difluoro-fenil}-ureia

Uma mistura de N-(4-dietilamino-fenil)--pirimidina-4,6-diamina (257,4 mg, 1 mmol), isocianato de 2,6-difluorofenilo (170,6 mg, 1,1 mmol) em dioxano seco (4 mL) é agitada durante 1,5 h a 80 °C. Após evaporação do solvente em vácuo, o resíduo é distribuído entre CH_2Cl_2 e solução meia saturada de K_2CO_3. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash (CH_2Cl_2/CH_3OH). As frações puras combinadas são evaporadas, o resíduo triturado com CH_2Cl_2 e o sólido separado por filtração e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 3,35 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 413,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 106:

1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)--pirimidin-4-il]-ureia



A. N-(3-Dimetilamino-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

Uma mistura de N,N-dimetil-m-fenilenodiamina (1,36 g, 10 mmol), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (1,30 g, 10 mmol), 2-propanol (10 mL) e HCl conc° (0,45 mL, ~5 mmol)

é agitada durante 16 h a 90 °C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é distribuída entre solução meia concentrada de Na_2CO_3 e acetato de etilo. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada, e o resíduo purificado por cromatografia flash (acetato de etilo/CH_3OH). As frações puras combinadas são evaporadas para produzir o composto mencionado em título.

Sólido bege, HPLC: t_R = 1,53 min (gradiente F), ESI-MS: 230,3 $[MH]^+$.

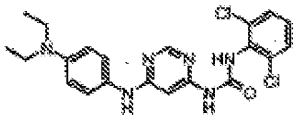
B. 1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-[6-(3-dimetilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia

Uma mistura de N-(3-dimetilamino-fenil)--pirimidina-4,6-diamina (458,6 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6-difluorofenilo (341,2 mg, 2,2 mmol) em dioxano seco (5 mL) é agitada durante 2,5 h a 80 °C. Após arrefecimento, a mistura reacional é tratada com acetato de etilo. O precipitado é separado por filtração e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 3,39 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 385,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 107:

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia



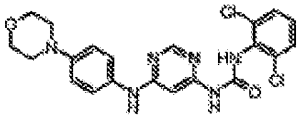
O composto mencionado em título é preparado

analogamente conforme descrito no Exemplo 105A a partir de N-(4-dietilamino-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo.

Sólido branco, HPLC: t_R = 3,61 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 445,3/447,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 108:

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)--pirimidin-4-il]-ureia



A. N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105A a parir de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina e 4-morfolinoanilina. A mistura reacional semissólida recebeu após arrefecimento até à temperatura ambiente é dissolvido em metanol quente, basificado com solução aquosa conc^a de amónia e a mistura concentrada até metade do seu volume. O precipitado obtido depois de adição de H_2O é separado por filtração, lavado com H_2O e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido violeta desmaiado, ESI-MS: 272,3 $[MH]^+$.

B. 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-morfolin-4-il--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia

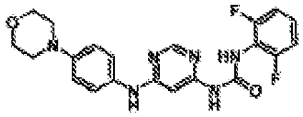
O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de

N-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo.

Sólido violeta desmaiado, HPLC: t_R = 3,74 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 459,3/461,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 109:

1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)--pirimidin-4-il]-ureia

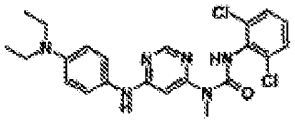


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de N-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-4,6-diamina isocianato de e 2,6-difluorofenilo.

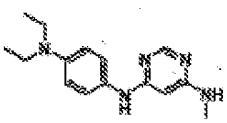
Sólido ligeiramente cor-de-rosa, HPLC: t_R = 3,53 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 427,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 110

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(4-dietilamino-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



A. N-(4-Dietilamino-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6--diamina



O composto mencionado em título é preparado

analogamente conforme descrito no Exemplo 105A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina e 4-amino-N,N-dietil--anilina. A camada de acetato de etilo é seca sobre Na_2SO_4 e evaporada em vácuo. O resíduo é suspenso em CH_2Cl_2, separado por filtração e seco para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 2,48 min (gradiente F), ESI-MS: 272,3 $[MH]^+$.

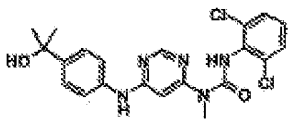
B. 3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(4-dietilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de N-(4-dietilamino-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo.

Sólido branco, HPLC: t_R = 2,46 min (pureza: 95,6%, gradiente H), ESI-MS: 459,2/461,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 111:

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-{6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia

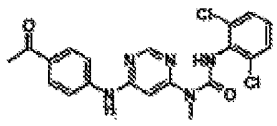


A. 1-[4-(6-Metilamino-pirimidin-4-ilamino)-fenil]--etanona

Uma mistura de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil--amina (5,76 g, 40,1 mmol), 4-amino-acetofenona (5,40 g, 40 mmol), 2-propanol (40 mL) e HCl conc° (1,8 mL, ~20 mmol)

é agitada durante 40 h a 90 °C. HCl conc° (0,9 mL, ~10 mmol) é adicionada e a agitação é continuada durante 56 h. Após adição de CH_3OH a mistura reacional é basificada com solução aquosa conc^a de amónia. H_2O é adicionada e o precipitado é separado por filtração, lavado com H_2O e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título. Sólido amarelo, ESI-MS: 243,4 $[MH]^+$.

B. 1-[6-(4-Acetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3--(2,6-dicloro-fenil)-1-metil-ureia



Uma mistura de 1-[4-(6-metilamino-pirimidin-4--ilamino)-fenil]-etanona (3,77 g, 15,56 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (3,22 g, 17,12 mmol) em dioxano seco (30 mL) é agitada durante 16 h a 80 °C. Após evaporação do solvente em vácuo, o resíduo é distribuído entre acetato de etilo e solução meia saturada de K_2CO_3. O precipitado é separado por filtração e lavado com H_2O e acetato de etilo. O resíduo sólido é suspenso em metanol, aquecido com refluxo durante várias horas e a suspensão amarela quente é filtrada. Este procedimento é repetido uma vez. O resíduo obtido após a segunda filtração é lavado com CH_3OH e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido amarelado, HPLC: t_R = 4,81 min (gradiente G), ESI-MS: 430,3/432,3 $[MH]^+$.

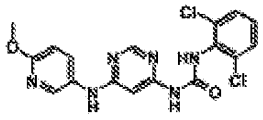
C. 3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-{6-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia

A uma solução recentemente preparada de iodeto de metilmagnésio em éter dietílico (8 mL, ~7 mmol) é adicionada 1-[6-(4-acetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3--(2,6-dicloro-fenil)-1-metil-ureia (0,5 g, 1,16 mmol) em várias porções. Após agitação durante 5 h, THF (4 mL) é adicionado. Após 16 h a reação é extinta pela adição de H_2O e CH_3OH e evaporada em vácuo. O resíduo é coevaporado duas vezes com tolueno e purificado por cromatografia flash (CH_2Cl_2/CH_3OH). As frações puras combinadas são evaporadas para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 4,39 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 446,4/448,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 112:

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)--pirimidin-4-il]-ureia



A. N-(6-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4,6-diamina

Uma mistura de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (0,65 g, 5 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (0,62 g, 5 mmol) e 2-propanol (5 mL) é agitada durante 36 h a 90 °C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é distribuída entre solução meia saturada de

Na_2CO_3 e acetato de etilo. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. O resíduo sólido é consecutivamente lavado com CH_3OH, acetato de etilo e CH_2Cl_2 e seco em vácuo.

Sólido cor-de-rosa, HPLC: t_R = 2,68 min (gradiente F), ESI-MS: 218,3 $[MH]^+$.

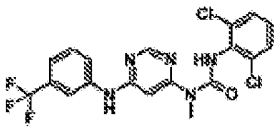
B. 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(6-metoxi-piridin-3--ilamino)-pirimidin-4-il]-ureia

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de N-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo.

Sólido ligeiramente bege, HPLC: t_R = 4,01 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 405,2/407,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 113:

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-1-[6-(3-trifluorometil--fenilamino)-pirimidin-4-il}-ureia



A. (6-Cloro-pirimidin-4-il)-(3-trifluorometil--fenil)-amina

Uma mistura agitada de 4,6-dicloropirimidina (18,6 g, 125 mmol), 3-aminobenzotrifluoreto (16,5 mL, 133 mmol), acetona (60 mL) e H_2O (90 mL) é mantida em refluxo durante 3 h. A acetona é removida em vácuo, a camada aquosa restante é basificada com solução aquosa

conc^{a} de amónia e extraída com acetato de etilo. O extrato orgânico é seco sobre Na_2SO_4 e evaporado. O resíduo é suspenso numa pequena quantidade de acetona, filtrado e o bolo do filtro é seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 4,82 min (gradiente G), ESI-MS: 274,2/276,1 $[MH]^+$.

B. N-Metil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina--4,6-diamina

Uma solução de metilamina em etanol (32 mL, 256 mmol) é adicionada a (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3--trifluorometil-fenil)-amina (3,49 g, 12,8 mmol) e a mistura é agitada durante 5 h a 100 °C numa garrafa de pressão. A mistura reacional é concentrada em vácuo, o resíduo diluído com CH_3OH e basificado usando solução aquosa conc^{a} de amónia. O produto é separado por filtração, lavado com H_2O e CH_3OH e seco em vácuo.

Sólido acinzentado, HPLC: t_R = 3,51 min (gradiente G), ESI-MS: 269,2 $[MH]^+$.

C. 3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-1-[6-(3--trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia

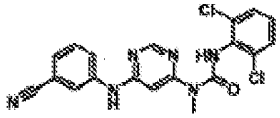
Uma mistura de N-metil-N'-(3-trifluorometil--fenil)-pirimidina-4,6-diamina (536,5 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (413,6 mg, 2,2 mmol) em dioxano seco (5 mL) é agitada durante 1 h a 80 °C. Após evaporação do solvente em vácuo, o resíduo é distribuído

entre acetato de etilo e solução meia saturada de K_2CO_3. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada, e o resíduo recristalizado em CH_2Cl_2/CH_3OH. O resíduo sólido é seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 5,08 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 456,3/458,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 114:

1-[6-(3-Ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro--fenil)-1-metil-ureia



A. 3-(6-Metilamino-pirimidin-4-ilamino)-benzonitrilo

Uma mistura de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil--amina (1,44 g, 10 mmol), 3-amino-benzonitrilo (1,18 g, 10 mmol), 2-propanol (10 mL) e HCl conc° (0,45 mL, ~5 mmol) é agitada durante 36 h a 90 °C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, CH_3OH é adicionado e a mistura reacional é basificada com solução aquosa concª de amónia. O precipitado que se forma na adição de H_2O é separado por filtração, lavado com H_2O e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido bege, HPLC: t_R = 2,67 min (gradiente G), ESI-MS: 226,2 $[MH]^+$.

B. 1-[6-(3-Ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il}-3-(2,6--dicloro-fenil)-1-metil-ureia

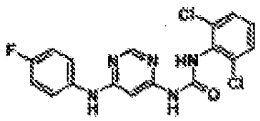
Uma mistura de 3-(6-metilamino-pirimidin-4-il-

-amino)-benzonitrilo (450,5 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6--diclorofenilo (413,6 mg, 2,2 mmol) em dioxano seco (5 mL) é agitada durante 1,5 h a 80 °C e em seguida evaporada em vácuo. O resíduo é suspenso em solução aquosa meio concentrada de K_2CO_3, separado por filtração, lavado com H_2O e acetona e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido bege, HPLC: t_R = 4,34 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 413,3/415,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 115:

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin--4-il]-ureia



A. N-(4-Fluoro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 114A a partir de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina e 4-fluoroanilina.

Sólido acastanhado, HPLC: t_R = 3,09 min (gradiente F), ESI-MS: 205,2 $[MH]^+$.

B. 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-fluoro-fenilamino)--pirimidin-4-il}-ureia

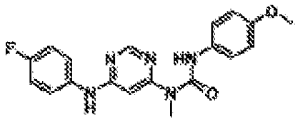
Uma suspensão de N-(4-fluoro-fenil)-pirimidina--4,6-diamina (408,4 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6--diclorofenilo (413,6 mg, 2,2 mmol) em dioxano seco (5 mL) é agitada durante 14 h a 80 °C. Após arrefecimento até

5 °C, a suspensão é filtrado, o resíduo lavado com solução meia saturada de K_2CO_3, H_2O e acetona e seca em vácuo.

Sólido acinzentado, HPLC: t_R = 4,11 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 392,3/394,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 116:

1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(4-metoxi--fenil)-1-metil-ureia

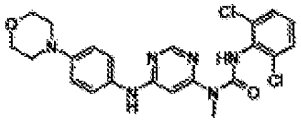


Uma mistura de N-(4-fluoro-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina (2,18 g, 10 mmol), isocianato de 4-metoxifenilo (1,29 mL, 10 mmol) e diacetato de dibutilestanho (0,54 mL, 2 mmol) em dioxano seco (20 mL) é agitada durante 6 h a 100 °C. Após adição de uma segunda porção de isocianato de 4-metoxifenilo (0,9 mL, 7 mmol) a agitação é continuada a 100 °C durante 9 h. A mistura reacional é tratada com acetato de etilo e solução meia saturada de Na_2CO_3. A camada orgânica é filtrada, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada, e o resíduo purificado por cromatografia flash (hexano/acetato de etilo). As frações puras combinadas são evaporadas, o resíduo é suspenso em CH_3OH quente e a mistura quente é filtrada. Este procedimento é repetido várias vezes. O sólido assim obtido é seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

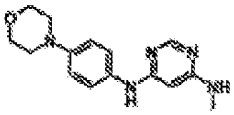
Pó branco, HPLC: t_R = 4,54 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 368,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 117:

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-1-[6-(4-morfolin-4-il--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia



A. N-Metil-N'-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina--4,6-diamina



O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 114A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metilamina e 4-morfolinoanilina.

Sólido ligeiramente violeta, HPLC: t_R = 1,37 min (gradiente G), ESI-MS: 286,3 $[MH]^+$.

B. 3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-1-[6-(4-morfolin-4--il-fenilamino)-pirimidin-4-il}-ureia

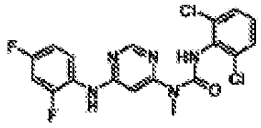
Uma mistura de N-metil-N'4-(-morfolin-4-il--fenil)-pirimidina-4,6-diamina (428,0 mg, 1,5 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (310,2 mg, 1,65 mmol) em dioxano seco (5 mL) é agitada durante 1,5 h a 80 °C. Após evaporação do solvente em vácuo, o resíduo é purificado por cromatografia flash (CH_2Cl_2/CH_3OH). As frações puras combinadas são evaporadas, o resíduo triturado com CH_2Cl_2 e

o sólido separado por filtração e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 2,79 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 473,3/475,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 118:

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)--pirimidin-4-il1-1-metil-ureia



A. N-(2,4-Difluoro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6--diamina

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 114A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metilamina e 2,4-difluoroanilina.

Sólido cor-de-rosa, HPLC: t_R = 3,21 min (gradiente F), ESI-MS: 237,2 $[MH]^+$.

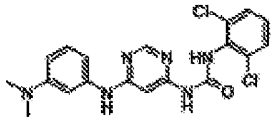
B. 3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(2,4-difluoro--fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de N-(2,4-difluoro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo.

Sólido branco, HPLC: t_R = 4,41 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 424,2/426,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 119:

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)--pirimidin-4-il]-ureia

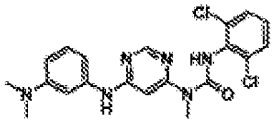


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de N-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo usando acetato de etilo em vez de CH_2Cl_2 for o procedimento de manipulação.

Sólido branco, HPLC: t_R = 3,61 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 417,3/419,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 120:

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



A. N-(3-Dimetilamino-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6--diamina

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metilamina e N,N-dimetil-m-fenilenodiamina. O produto cru obtida após evaporação da camada de acetato de etilo é purificado por cromatografia flash (CH_2Cl_2/CH_3OH).

Sólido bege, HPLC: t_R = 2,45 min (gradiente F), ESI-MS: 244,3 $[MH]^+$.

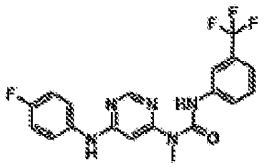
B. 3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia

Uma mistura de N-(3-dimetilamino-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina (243,3 mg, 1 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (188 mg, 1 mmol) em dimetilformamida seca (2,5 mL) é agitada durante 14 h a 90 °C. Duas porções adicionais (188 mg, 1 mmol cada) de isocianato de 2,6-diclorofenilo são adicionados após 14h e 26 h. Após 38 h a mistura reacional é evaporada em vácuo e o resíduo é distribuído entre acetato de etilo e solução meia saturada de K_2CO_3. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada, e o resíduo purificado por cromatografia flash (hexano/acetato de etilo). As frações puras combinadas são evaporadas, o resíduo triturado com CH_2Cl_2 e o sólido separado por filtração e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 3,79 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 431,1/433,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 121:

1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-3-(3--trifluoro-metil-fenil)-ureia

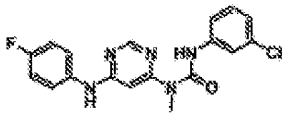


Uma mistura de N-4(-fluoro-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina (218,2 mg, 1 mmol), isocianato de 3-trifluorometilo)fenilo (165,2 mL, 1,2 mmol) e diacetato de dibutilestanho (53,7 μL, 0,2 mmol) em dioxano seco (2,5 mL) é agitada durante 14 h a 100 °C. Duas porções adicionais (82,6 μL, 0,6 mmol cada) de isocianato de 3--trifluorometilo)fenilo são adicionados após 14h e 20 h. Após 26 h a mistura reacional é distribuída entre acetato de etilo e solução meia saturada de Na_2CO_3. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada, e o resíduo triturado com CH_2Cl_2. O sólido é separado por filtração e o filtrado purificado por cromatografia flash (hexano/acetato de etilo). As frações puras combinadas são evaporadas, o resíduo recristalizado em CH_3OH/CH_2Cl_2 para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 5,31 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 406,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 122:

3-(3-Cloro-fenil)-1-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4--il]-1-metil-ureia

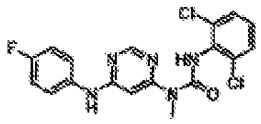


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 121 a partir de N-(4-fluoro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 3-clorofenilo.

Sólido branco, HPLC: t_R = 5,25 min ((pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 372,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 123:

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin--4-il]-1-metil-ureia

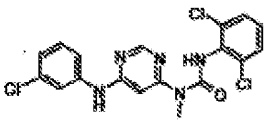


Uma mistura de N-(4-fluoro-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina (218,2 mg, 1 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (188 mg, 1 mmol) e trietilamina (1,11 mL, 8 mmol) em dimetilformamida seca (2,5 mL) é agitada durante 14 h a 90 °C. A mistura reacional é evaporada em vácuo e o resíduo é distribuído entre acetato de etilo e solução meia saturada de Na_2CO_3. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, evaporada, e o resíduo purificado por cromatografia flash (CH_2Cl_2/CH_3OH). As frações puras combinadas são evaporadas, o resíduo triturado com CH_2Cl_2 e o sólido separado por filtração e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 4,33 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 406,1/408,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 124:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]]-3-(2,6-dicloro--fenil)-1-metil-ureia



A. N-(3-Cloro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina e 3-cloroanilina. A camada de acetato de etilo é seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. O resíduo sólido é suspenso em CH_2Cl_2, separado por filtração e seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 3,23 min (gradiente G), ESI-MS: 235,2 $[MH]^+$.

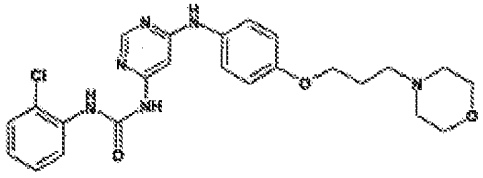
B. 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il-3-(2,6-dicloro-fenil)-1-metil-ureia

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105B a partir de N-(3-cloro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina e 2,6-dicloroanilina. O resíduo oleoso recolhido após evaporação da camada de CH_2Cl_2 é triturado com CH_2Cl_2 e os cristais assim obtidos foram separados por filtração e secos em vácuo para produzirem o composto mencionado em título.

Sólido branco, HPLC: t_R = 4,97 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 422,3/424,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 125:

Sal bis-hidrocloreto da 1-(2-cloro-fenil)-3-{6-[4-(3--morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



A. 1-(2-Cloro-fenil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-ureia

Uma solução de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (997 mg, 7,7 mmol) e isocianato de 2-clorofenilo (0,46 mL, 3,85 mmol) em THF (20 mL) é refluxada durante 4 h. Uma outra quantidade de isocianato de 2-clorofenilo (0,46 mL, 3,85 mmol) é adicionado e a mistura reacional é refluxada durante 28 h. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente, o precipitado é filtrado para produzir o composto mencionado em título (1,9 g, 86%).

Pó branco. HPLC: t_R = 8,01 min (gradiente I), ESI-MS: 281,1/283,1 $[M-H]^-$.

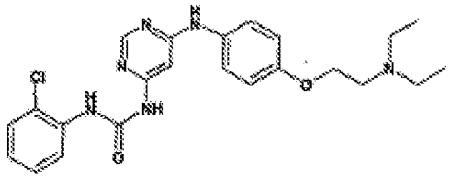
B. 1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il--propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia

Uma solução de 1-(2-cloro-fenil)-3-(6-cloro--pirimidin-4-il)-ureia(99 mg, 0,35 mmol), 4-(3-morfolin-4--il-propoxi)-fenilamina [Chabrier *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1955) 1353] (83 mg, 0,35 mmol), e HCl concentrado (0,1 mL, 1,4 mmol) em etanol (5 mL) foi refluxada durante 32 h. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente, e diluída com água. A solução acídica é lavada com acetato de etilo, basificada com amoníaco aquoso, e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sódio sulfato, evaporadas em vácuo, o resíduo é cristalizado em água/metanol/HCl 1 N para produzir o composto mencionado em título.

Pó cristalino acastanhado. HPLC: t_R = 5,92 min (gradiente I), ESI-MS: 483 $[MH]^+$.

EXEMPLO 126:

1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia

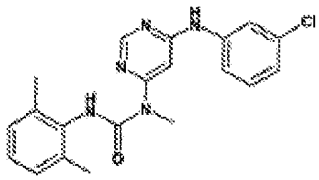


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 125B usando 4-(2--dietilamino-etoxi)-fenilamina; a cristalização em DCM produziu o composto mencionado em título.

Pó branco. HPLC: t_R = 6,03 min (gradiente I), ESI-MS: 455 $[MH]^+$.

EXEMPLO 127:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dimetil--fenil)-1-metil-ureia



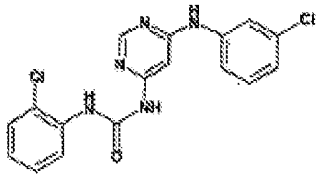
Uma solução de N-(3-cloro-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina (Exemplo 124A, 94 mg, 0,4 mmol) e isocianato de 2,6-dimetilfenilo (74 mg, 0,52 mmol) em diglima foi agitada a 80 °C durante 18 h. O solvente é evaporado em vácuo, e o resíduo é purificado por cromatografia flash em coluna de gel de sílica (acetato de

etilo/hexano 1:2) para produzir o composto mencionado em título (29 mg, 19%).

Pó branco. HPLC: t_R = 9,60 min (gradiente I), ESI-MS: 382,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 128:

3-(2-Cloro-fenil)-1-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4--il}-ureia



A. N-(3-Cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 105A a partir de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina e 3-cloroanilina.

Pó branco, p.f. 171-172 °C, HPLC: t_R = 5,11 min (gradiente I), ESI-MS: 221 $[MH]^+$

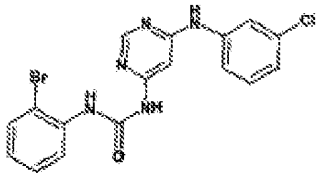
B. 3-(2-Cloro-fenil)-1-[6-(3-cloro-fenilamino)--pirimidin-4-il}-ureia

Uma solução de N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6--diamina (110 mg, 0,5 mmol) e isocianato de 2-clorofenilo (60 µL, 0,5 mmol) em diglima (1,5 mL) é agitada a 80 °C durante 18 h. O precipitado que se formou ao longo do tempo é filtrado e lavado com hexano/acetato de etilo para produzir o composto mencionado em título puro (98 mg, 52%).

Pó branco. HPLC: t_R = 8,95 min (gradiente I), ESI-MS: 374,1/376,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 129:

1-(2-Bromo-fenil)-3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia

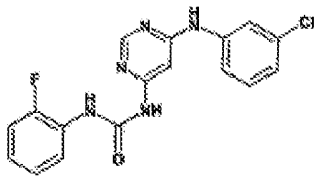


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 2-bromofenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 9,03 min (gradiente I), ESI-MS: 418,0/420,0 $[MH]^+$.

EXEMPLO 130:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2-fluoro-fenil)-ureia

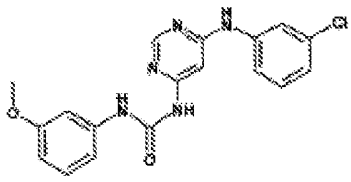


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 2-fluorofenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,24 min (gradiente I), ESI-MS: 258,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 131:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(3-metoxi--fenil)-ureia

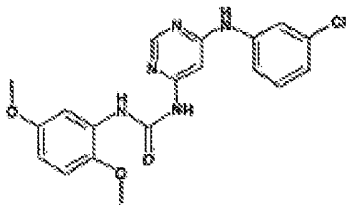


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 3-metoxi-fenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 7,90 min (gradiente I), ESI-MS: 370,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 132:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,5-dimetoxi--fenil)-ureia

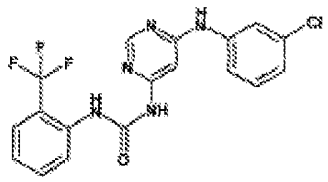


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 127 a partir de N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,5-dimetoxifenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,18 min (gradiente I), ESI-MS: 400,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 133:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2--trifluorometil-fenil)-ureia

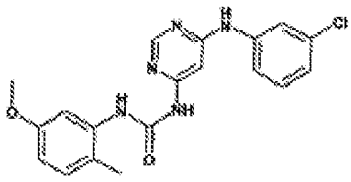


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 3-trifluorometilfenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,94 min (gradiente I), ESI-MS: 408,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 134:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(5-metoxi-2--metil-fenil)-ureia

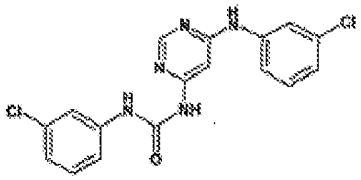


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 2 a partir de 5--metoxi-2-metilanilina e N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,38 min (gradiente I), ESI-MS: 384,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 135:

1-(3-Cloro-fenil)-3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4--il]-ureia

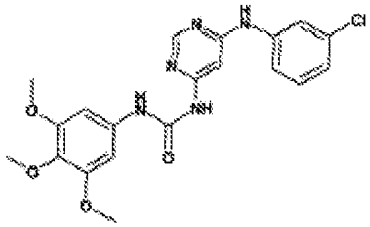


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 3-clorofenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,75 min (gradiente I), ESI-MS: 374,1/376,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 136:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il1-3-(3,4,5--trimetoxi-fenil)-ureia

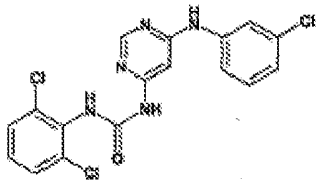


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 127 a partir de N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 3,4,5-trimetoxifenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 7,60 min (gradiente I), ESI-MS: 430,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 137:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro--fenil)-ureia

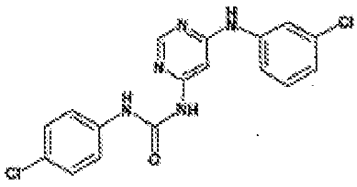


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 127 a partir de N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-diclorofenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,30 min (gradiente I), ESI-MS: 410 $[MH]^+$.

EXEMPLO 138:

1-(4-Cloro-fenil)-3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4--il]-ureia

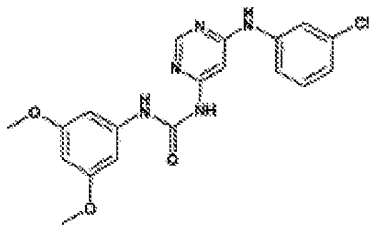


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 4-clorofenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,63 min (gradiente I), ESI-MS: 374,1/376,1 $[MH]^+$.

EXEMPLO 139:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(3,5-dimetoxi--fenil)-ureia

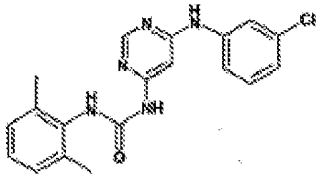


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de 3,5-dimetoxifenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 8,06 min (gradiente I), ESI-MS: 400,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 140:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dimetil--fenil)-ureia

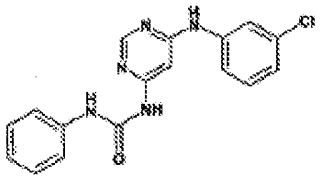


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 127 a partir de N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina e isocianato de 2,6-dimetilfenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 7,97 min (gradiente I), ESI-MS: 368,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 141:

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-fenil-ureia

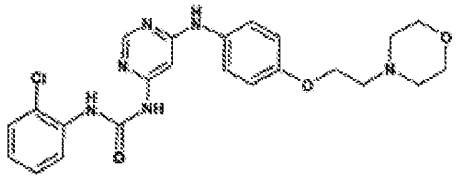


O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 128 usando isocianato de fenilo.

Pó branco. HPLC: t_R = 7,83 min (gradiente I), ESI-MS: 338 $[MH]^+$.

EXEMPLO 142:

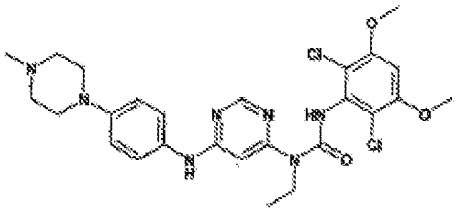
1-(2-Cloro-fenil)-3-(6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



O composto mencionado em título é preparado analogamente conforme descrito no Exemplo 125B usando 4-(2--morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina; a cristalização em DCM produz o composto mencionado em título. Pó branco. HPLC: t_R = 5,82 min (gradiente I), ESI-MS: 469 $[MH]^+$.

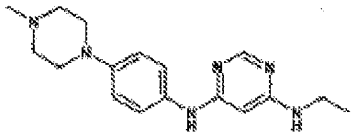
EXEMPLO 143:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



A uma solução de isocianato de 2,6-dicloro-3--metoxifenilo (1,25 eq) em tolueno (1,9 mL) é adicionado N--etil-N'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-4,6--diamina (113 mg, 0,36 mmol), sob uma atmosfera de árgon. A mistura resultante é agitada a 70 °C durante 18 h, deixada arrefecer até à temperatura ambiente e filtrada. O sólido recuperado é lavado com éter dietílico, seco e ainda purificado por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH) para produzir 10 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 559,9/561,9 $[MH]^+$; t_R= 3,53 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,28 (DCM/MeOH, 9:1).

A. N-Etil-N'[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina



Uma mistura de (6-cloro-pirimidin-4-il)-etil--amina (363 mg, 2,30 mmol, 1,1 eq) e 4-(4-metilpiperazin-1--il)-anilina (400 mg, 2,09 mmol) em água (0,8 mL) e ácido acético glacial (3,2 mL) é aquecida até 100 °C 3 h. Após evaporação do solvente, o resíduo é recebido em metanol, tornado alcalino por adição de NH_3 25% em água e concentrado. O resíduo é purificado por MPLC (gel de

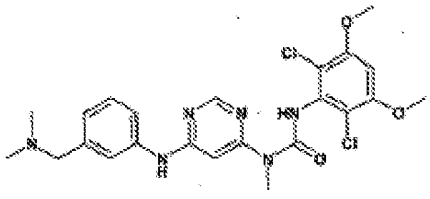
sílica) (DCM/MeOH) para produzir 395 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 313,2 $[MH]^+$; t_R= 1,25 min (pureza: ~90%, gradiente J); TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH, 9:1).

B. (6-Cloro-pirimidin-4-il)-etil-amina

Etilamina (70% em água, 16 mL, 45,08 mmol, 2,5 eq) é adicionada gota a gota (15 min) a uma suspensão de 4,6-dicloropirimidina (12 g, 80,5 mmol) em EtOH (36 mL) à temperatura ambiente. A solução amarelada resultante é deixada em agitação durante 1 h à temperatura ambiente e em seguida arrefecida até 0 °C. O precipitado branco resultante é recolhido por filtração em vácuo, lavado com água e seco em vácuo para produzir 12,4 g do composto mencionado em título: ESI-MS: 157,9 $[MH]^+$; pico único em t_R= 2,02 min (pureza: 100%, gradiente J).

EXEMPLO 144:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



Isocianato de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo (1,25 eq) é adicionado a uma solução de N-(3-dimetilamino-metil-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (93 mg, 0,36 mmol, 1 eq) em tolueno (3 mL), a 70 °C e sob uma atmosfera de árgon. A mistura resultante é agitada a 70 °C durante

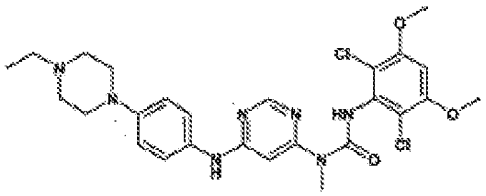
18 h, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, e diluída com DCM e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa é separada e extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1) produz 121 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 504,9/506,9 $[MH]^+$; t_R= 3,64 min (pureza 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

A. N-(3-Dimetilaminometil-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina

Uma mistura de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil--amina (Exemplo 1) (750 mg, 5,2 mmol), 3-dimetilaminometil--fenilamina (787 mg, 5,2 mmol) e HCl 4 N em dioxano (15 mL) é aquecida num tubo vedado a 150 °C durante 5 h. A mistura reacional é concentrada, diluída com DCM e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa é separada e extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1) produz 800 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 258,1 $[MH]^+$; t_R= 1,00 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

EXEMPLO 145:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (2,39 g, 7,7 mmol, 1 eq) e agita-se a mistura reacional durante 1,5 h em refluxo. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 560,0/561,9 $[MH]^+$; t_R= 3,54 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,28 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 4-(4--etilpiperazin-1-il)-anilina (1 g, 4,88 mmol) e (6-cloro--pirimidin-4-il)-metil-amina (Exemplo 1) (771 1,81 g, 12,68 mmol, 1,3 eq). A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 93:7) seguido por trituração em éter dietílico produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS:

313,2 $[MH]^+$; t_R= 1,10 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH, 93:7).

B. 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina

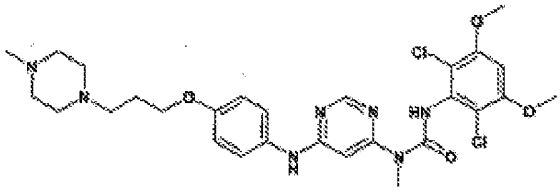
Uma suspensão de 1-etil-4-(4-nitro-fenil)--piperazina (6,2 g, 26,35 mmol) e níquel de Raney (2 g) em MeOH (120 mL) é agitada durante 7 h à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional é filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada para produzir 5,3 g do composto mencionado em título na forma de um sólido violeta: ESI-MS: 206,1 $[MH]^+$; TLC: R, = 0,15 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

C. 1-Etil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

Uma mistura de 1-bromo-4-nitrobenzeno (6 g, 29,7 mmol) e 1-etilpiperazina (7,6 mL, 59,4 mmol, 2 eq) é aquecida até 80 °C durante 15 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é diluída com água e DCM/MeOH, 9:1. A camada aquosa é separada e extraída com DCM/MeOH, 9:1. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1) produz 6,2 g do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo: ESI-MS: 236,0 $[MH]^+$; t_R= 2,35 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,50 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

EXEMPLO 146:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-(6-{4-[3-(4--metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenilamino}-pirimidin-4--il)-ureia



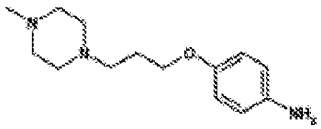
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-metil-N'-{4--[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-pirimidina--4,6-diamina (93 mg, 0,26 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz 86 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 603,9/605,9 $[MH]^+$; t_R= 3,21 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,19 (DCM/MeOH + 1% NH_3(*aq*), 95:5).

A. N-Metil-N'-(4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--propoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenilamina (383 mg, 1,50 mmol, 1,1 eq) e agitando a mistura reacional durante 18 h a 100 °C. A mistura reacional é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, vertida numa solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e extraída com EE e DCM. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. O resíduo é triturado em éter dietílico para proporcionar 115 mg do composto mencionado em título na forma de um

sólido branco: ESI-MS: 357,1 $[MH]^+$; t_R= 1,10 min (gradiente J); pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH, 9:1).

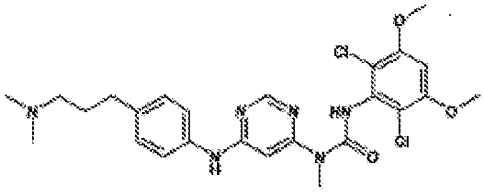
B. 4-[3-(4-Metilpiperazin-1-il)-propoxi]-fenilamina



Hidrocloreto de 1-(3-cloro-propil)-4-metil--piperazina (1,7 g, 9,6 mmol, 1,2 eq) é adicionado numa porção a uma mistura de 4-aminofenol (893 mg, 8,0 mmol) e hidróxido de sódio finamente pulverizado (808 mg, 20 mmol, 2,5 eq) em DMF (27 mL). A mistura reacional é agitada durante 17 h à temperatura ambiente. A suspensão escura resultante é filtrada. O filtrado é diluída com DCM (200 mL) e lavado com água salgada (2 × 50 mL). A camada aquosa é extraída com DCM. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 7:3) proporciona 1,86 g do composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo-castanho: ESI-MS: 250,2 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH, 7:3).

EXEMPLO 147:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-[4-(3--dimetilamino-propil)-fenil]-N'-pirimidina-4,6-diamina (206 mg, 0,72 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 93:7) produz 84 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 532,9/534,9 $[MH]^+$; t_R= 3,70 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 93:7).

A. N-[4-(3-Dimetilamino-propil)-fenil}-N'--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 4-(3--dimetilamino-propil-fenilamina (311 mg, 1,7 mmol). A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1), seguido por trituração do sólido resultante em éter dietílico, produz 213 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 286,1 $[MH]^+$; t_R= 1,20 min (gradiente J); pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH + 1% $NH_3(aq)$, 9:1).

B. 4-(3-Dimetilamino-propil-fenilamina

Uma mistura de dimetil-[3-(4-nitro-fenil)-prop-2--inil]-amina (1,35 g, 6,6 mmol), paládio 10% sobre carbono (140 mg), e EtOH (25 mL) é agitada durante 22 h à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogénio. A

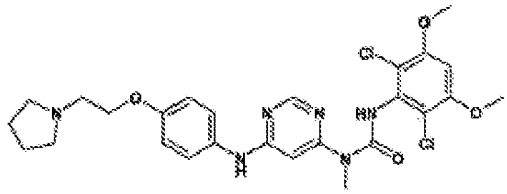
mistura reacional é filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5) produz 797 mg do composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 179,0 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5).

C. Dimetil-[3-(4-nitro-fenil)-prop-2-inil]-amina

Tri-*t*-butilfosfina (0,25 M em dioxano, 11,9 mL, 3,0 mmol, 0,2 eq), 3-dimetilamino-1-propino (2,2 mL, 20,8 mmol, 1,4 eq), e diisopropilamina (2,7 mL, 19,3 mmol, 1,3 eq) são adicionados sequencialmente a uma mistura de 4--bromonitrobenzeno (3 g, 14,9 mmol), iodeto de cobre (I) (198 mg, 1,0 mmol, 0,07 eq), e $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (570 mg, 1,5 mmol, 0,1 eq) em dioxano (20 mL), sob uma atmosfera de árgon. A mistura resultante é agitada durante 22 h à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é dissolvido em EE e água e filtrado através de uma almofada de Celite. A camada aquosa é separada e extraída com EE. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5) produz 2,72 g do composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 205,0 $[MH]^+$; t_R= 2,51 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,41 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5).

EXEMPLO 148:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(2--pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-metil-N'-[4--(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (227 mg, 0,72 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 92:8) produz 156 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 560,9/562,9 $[MH]^+$; t_R= 3,64 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,42 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 92:8).

A. N-Metil-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 4-(2--pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (360 mg, 1,70 mmol, 1 eq) e agitando a mistura reacional durante 18 h a 150 °C. A mistura reacional é deixada arrefecer até à temperatura ambiente e a fase de topo é desprezada. O resíduo de fundo pegajoso é diluído com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e DCM. A camada aquosa é separada e extraída com DCM. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do produto

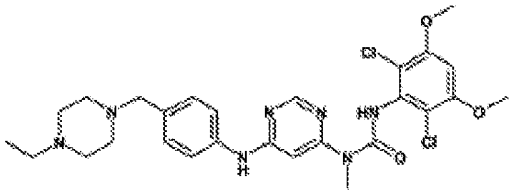
cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1), seguido por trituração do sólido resultante em éter dietílico, produz 402 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido cinzento: ESI-MS: 314,1 $[MH]^+$; t_R= 1,15 min (gradiente J); pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

B. 4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 146B mas usando hidrocloreto de 1-(2-cloroetilo)-pirrolidina (7,6 g, 44,9 mmol, 1,2 eq) e agitando a mistura reacional durante 2 h a 75 °C. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 1:1) produz 7,7 g do composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 207,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH, 1:1).

EXEMPLO 149:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-[4-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (140 mg, 0,43 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz

24 mg do composto mencionado em título: ESI-MS: 573,9/575,9 $[MH]^+$; t_R= 3,25 min (pureza: 90%, gradiente J); TLC: R_f = 0,09 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

A. N-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'--metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 4-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (500 mg, 2,28 mmol, 1 eq) e agitando a mistura reacional durante 18 h a 150 °C. A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1) produz 140 mg de produto impuro o qual é usado sem purificação adicional.

B. 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

Uma suspensão de 1-etil-4-(4-nitro-benzil)--piperazina (7,2 g, 29,14 mmol) e níquel de Raney (1,5 g) em MeOH (100 mL) é agitada durante 6 h à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional é filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada para produzir 6,3 g do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo: ESI-MS: 220,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

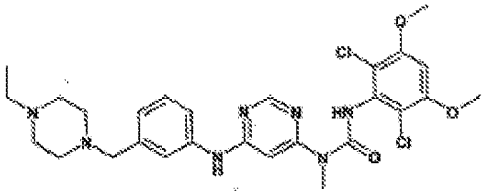
C. 1-Etil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina

Uma mistura de cloreto de 4-nitrobenilo (5 g, 29,14 mmol), N-etilpiperazina (4,4 mL, 34,97 mmol, 1,2 eq), carbonato de potássio (8 g, 58,28, 2 eq), e acetona

(100 mL) é agitada durante 15 h em refluxo. A mistura reacional é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, filtrada e concentrada para produzir 7,2 g do composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 250,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

EXEMPLO 150:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-[3-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (306 mg, 0,94 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5) produz 207 mg do composto mencionado em título: ESI-MS: 573,9/575,9 $[MH]^+$; t_R= 3,28 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5).

A. N-[3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)fenil]-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 3-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (500 mg, 2,28 mmol, 1 eq) e agitando a mistura reacional durante 15 h a 150 °C. A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica)

(DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1) produz 306 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido bege: ESI-MS: 327,2 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

B. 3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

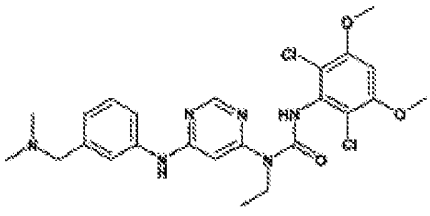
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149B: ESI-MS: 220,1 $[MH]^+$; t_R= 0,79 min (pureza: 100%, gradiente J).

C. 1-Etil-4-(3-nitro-benzil)-piperazina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149C: ESI-MS: 250,1 $[MH]^+$; t_R= 1,50 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,32 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

EXEMPLO 151:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-etil-ureia



Uma suspensão de isocianato de 2,6-dicloro-3--metoxifenilo (2 eq) em tolueno (3 mL) é adicionada a uma solução refluxante de N-(3-dimetilaminometil-fenil)-N'--metil-pirimidina-4,6-diamina (216 mg, 0,80 mmol, 1 eq) em tolueno (3 mL), sob uma atmosfera de árgon. A mistura resultante é agitada em refluxo durante 2 h e deixada

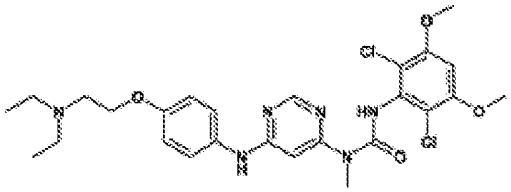
arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura reacional é diluída com EE e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa é separada e extraída com EE. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5), seguido por purificação por MPLC de inversão de fases (AcCN/H_2O/TFA) do produto resultante, produz 161 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 518,9/520,9 $[MH]^+$; t_R= 3,76 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5).

A. N-(3-Dimetilaminometil-fenil)-N'-etil-pirimidina--4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 3--dimetilaminometil-fenilamina (334 mg, 2,20 mmol, 1 eq), (6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-amina (Exemplo 143B) e agitando a mistura reacional durante 3 h a 160 °C. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1), seguido por trituração do sólido resultante em éter dietílico, produz 335 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido bege: ESI-MS: 272,1 $[MH]^+$; t_R= 1,18 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

EXEMPLO 152:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-[4-(2--dietilamino-etoxi)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (255 mg, 0,81 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5), seguido por trituração do sólido resultante em MeOH, produz 220 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 562,9/564,9 $[MH]^+$; t_R= 3,70 min (pureza: 93%, gradiente J); TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5).

A. N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 4-(2--dietilamino-etoxi)-fenilamina (271 mg, 1,3 mmol, 1 eq) e agitando a mistura reacional durante 18 h a 150 °C. A mistura reacional é deixada arrefecer até à temperatura ambiente e a fase de topo é desprezada. O resíduo de fundo pegajoso é diluído com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e DCM. A camada aquosa é separada e extraída com DCM. A fase orgânica é seca (sulfato de

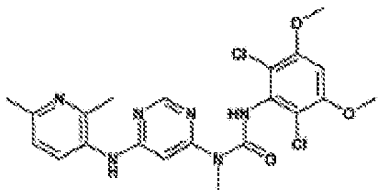
sódio), filtrada e concentrada. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 92:8) proporciona 261 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido cinzento: ESI-MS: 316,1 $[MH]^+$; t_R= 1,25 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,19 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 92:8).

B. 4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 146B mas usando hidrocloreto de 1-(2-cloroetilo)-dietilamina (1,9 g, 11 mmol, 1,2 eq) e agitando a mistura reacional durante 1 h à temperatura ambiente. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 4:1 → 7:3) produz 1,52 g do composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 209,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH, 7:3).

EXEMPLO 153:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(2,6-dimetil--piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-(2,6-dimetil--piridin-3-il)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 476,9/478,9 $[MH]^+$; t_R= 3,44 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,40 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

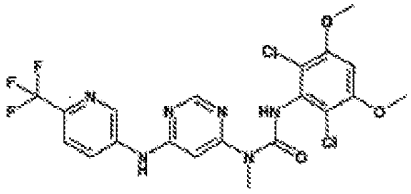
A. N-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-N'-metil-pirimidina--4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 3-amino-2,6--dimetilpirimidina e agitando a mistura reacional durante 24 h a 150 °C.

ESI-MS: 230,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH, 9:1).

EXEMPLO 154:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-[6-(6--trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il}-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-metil-N'-(6--trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 514,8/516,8 $[MH]^+$; t_R= 5,27 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,49 (DCM/MeOH, 9:1).

A. N-Metil-N'-(6-trifluorometil-piridin-3-il)--pirimidina-4,6-diamina

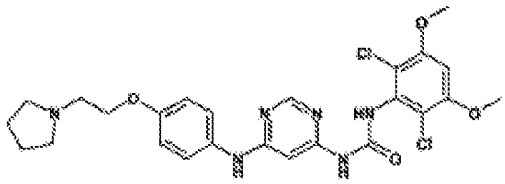
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 3-amino-6-(trifluoro-

metil)piridina e agitando a mistura reacional durante 24 h a 150 °C.

ESI-MS: 270,0 $[MH]^+$; t_R= 2,63 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,32 (DCM/MeOH, 9:1).

EXEMPLO 155:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 546,9/548,8 $[MH]^+$; t_R= 3,15 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,49 (DCM/MeOH + 1% NH_3(*aq*), 95:5).

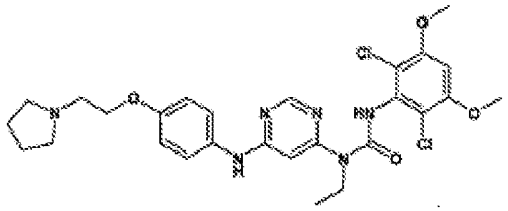
A. N-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (Exemplo 148B), e agitando a mistura reacional durante 2 h a 150 °C.

ESI-MS: 300,1 $[MH]^+$; t_R= 1,10 min (pureza: 100%, gradiente J).

EXEMPLO 156:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(2--pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-etil-N'-[4--(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 575,2/577,2 $[MH]^+$; t_R= 3,74 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,42 (DCM/MeOH + 1% NH_3^{at}>, 95:5).

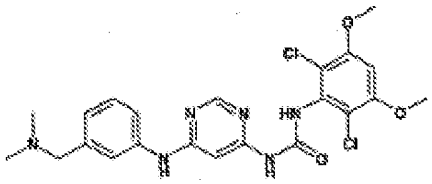
A. N-Etil-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-amina, 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (Exemplo 148B), e agitando a mistura reacional durante 6 h a 150 °C. O produto cru é purificado por trituração em éter dietílico.

ESI-MS: 326,1 $[MH]^+$; t_R= 1,45 min (pureza: 95%, gradiente J).

EXEMPLO 157:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(3--dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-(3--dimetilaminometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 491,0/493,0 $[MH]^+$; t_R= 3,17 min (pureza: 97%, gradiente J); TLC: R_f = 0,25 (DCM/MeOH + 1% $NH_3(aq)$, 92:8).

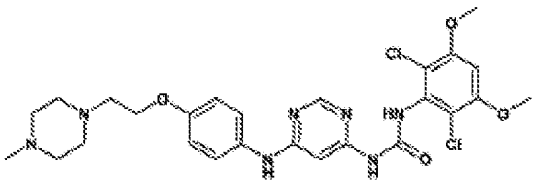
A. N-(3-Dimetilaminometil-fenil)-pirimidina-4,6--diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 3--dimetilaminometil-fenilamina, 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, e agitando a mistura reacional durante 2 h a 150 °C. O produto cru é purificado por trituração em éter dietílico seguido por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 92:8) do sólido bege resultante para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco.

ESI-MS: 242,1 $[MH]^+$; t_R= 0,95 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,11 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 92:8).

EXEMPLO 158:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-{4-[2-(4-metil--piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il)-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-(3--dimetilaminometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina.

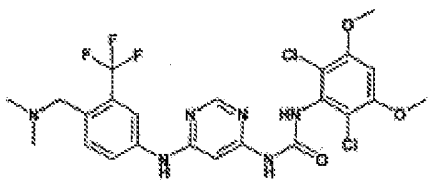
ESI-MS: 575,9/577,9 $[MH]^+$; t_R= 2,83 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,03 (DCM/MeOH + 1% NH_3(*aq*), 95:5).

A. N-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 4-[2-(4-metil--piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamina (300 mg, 1,28 mmol, 1 eq), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, água (0,5 mL), e agitando a mistura reacional durante 2 h a 150 °C. O produto cru é purificado por trituração em éter dietílico para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco. ESI-MS: 329,1 $[MH]^+$; t_R= 0,98 min (pureza: 100%, gradiente J).

EXEMPLO 159:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilamino-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia



O composto mencionado em título é preparado

conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-(4--dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4,6--diamina.

ESI-MS: 558,9/560,9 $[MH]^+$; t_R= 3,69 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 4-dimetil--aminometil-3-trifluorometil-fenilamina (218 mg, 1,46 mmol, 1 eq), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, e agitando a mistura reacional durante 5 h a 150 °C. O produto cru é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 92:8) para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco. ESI-MS: 312,1 $[MH]^+$; t_R= 1,20 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R, = 0,16 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1% , 92:8).

B. 4-(4-(N,N-Dimetilamino-metil)-3-trifluorometil--fenil-amina

N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)--pirimidina-4,6-diamina (359 mg, 1,2 mmol) é dissolvido em MeOH (12 mL) e tratado com K_2CO_3 (6 mL de uma solução aquosa 1 N) à temperatura ambiente. A reação é aquecida com refluxo durante 1,5 h até estar completa, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada. O óleo residual é recebido em EtOAc e lavado com água salgada. As camadas

orgânicas são secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A secagem sob alto vácuo dá o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo. ESI-MS: 219 $[MH]^+$.

C. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)--pirimidina-4,6-diamina

501 mg (1,5 mmol) de N-(4-bromometil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (Passo 14.2) é adicionado a 5 mL duma solução de dimetilamina em EtOH (33%) à temperatura ambiente. A reação é agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h até ficar completa. Ela é concentrada e o produto cru residual é purificado por cromatografia flash (SiO_2; CH_2Cl_2/MeOH, gradiente MeOH 0-5%) para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo. ESI-MS: 315 $[MH]^+$.

D. N-(4-Bromometil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2--trifluoro-acetamida

A uma solução de 60,9 g (224,6 mmol) de N-(4--metil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida em 830 mL de acetato de -butilo sob uma atmosfera de azoto, 44 g (247 mmol) de N-bromossuccinimida e 830 mg (5 mmol) de azo-iso-butironitrilo são adicionados. A suspensão é aquecida até 60 °C e em seguida iluminada durante 30 min por uma lâmpada de baixa voltagem Phillips (500 W; 10500 lm), por meio do que a temperatura sobe até 70-75 °C e uma solução castanha clara é formada. Existe ainda educto

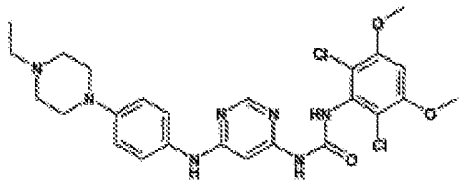
restante detetável, por conseguinte mais 22 g de N-bromossuccinimida são adicionados em 3 porções. Após um total de 6 h de iluminação, o sólido resultante é separado por filtração e desprezado e o filtrado concentrado. O resíduo é distribuído entre 2 L de CH_2Cl_2 e 1 L de H_2O e a camada aquosa extraída com 1 L de CH_2Cl_2. As fases orgânicas são lavadas 4 vezes com 1 L de H_2O, 0,5 L de água salgada, secas (Na_2SO_4) e concentradas. A cromatografia em coluna (SiO_2; hexano/CH_2Cl_2 2:1→1:1) e cristalização em CH_2Cl_2/hexano produz o composto mencionado em título: p.f.: 119-120 °C.

E. N-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

A uma solução arrefecida em gelo de 320 g (1,827 mol) de 5-amino-2-metilbenzotrifluoreto e 1,47 L (18,27 mol) de piridina em 4,5 L de CH_2Cl_2 sob atmosfera de N_2, 284 mL (2,01 mol) de anidrido do ácido trifluoroacético são adicionados gota a gota. Após 50 min, a mistura é diluída com 5 L de HCl 2 N arrefecido em gelo. As fases orgânicas são separadas e lavadas duas vezes com 2 L de HCl 2 N frio, em seguida 1 L de HCl 2 N e finalmente com 2 L de água salgada. As camadas aquosas são extraídas duas vezes com CH_2Cl_2, as fases orgânicas são secas (Na_2SO_4) e concentradas parcialmente. A cristalização por adição de hexano produz o composto mencionado em título: p.f.: 72-73 °C.

EXEMPLO 160:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Isocianato de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo (1,2 eq) é adicionado a uma solução de N-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (350 mg, 1,18 mmol) em NMP (2 mL), a 70 °C e sob uma atmosfera de árgon. A mistura resultante é agitada a 70 °C durante 2 h, deixada arrefecer até à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é diluído com DCM e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa é separada e extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do produto cru por trituração em MeOH seguido por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 97:3) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 545,9/547,9 $[MH]^+$; t_R= 3,10 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,18 (DCM/MeOH + 1% NH_3(*aq*), 95:5).

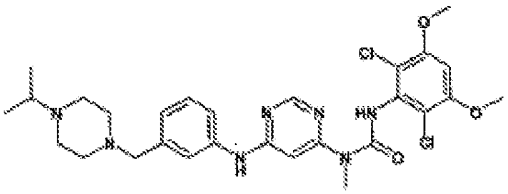
A. N-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina--4,6-diamina

Uma mistura de 6-cloro-pirimidin-4-il)-amina (500 mg, 3,87 mmol, 1,3 eq) e 4-(4-etilpiperazin-1-il)--anilina (611 mg, 2,98 mmol) em água (3,0 mL) e ácido

acético glacial (10 mL) é aquecida até 100 °C durante 15 h. A mistura reacional é diluída com DCM e água salgada. A camada aquosa é tornada básica por adição de bicarbonato de sódio. A camada aquosa é separada e extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A purificação do produto cru por trituração em EE produz o composto mencionado em título: ESI-MS: 299,2 $[MH]^+$; t_R= 1,05 min (gradiente J).

EXEMPLO 161:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(4-isopropil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metil--ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-[3-(4--isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'-metil-pirimidina--4,6-diamina. A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 587,9/589,9 $[MH]^+$; t_R= 3,35 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

A. N-[3-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'--metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando 3-(4-

-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina e agitando a mistura reacional durante 17,5 h a 150 °C. O produto cru é purificado por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo claro. ESI-MS: 341,2 $[MH]^+$; t_R= 1,05 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

B. 3-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

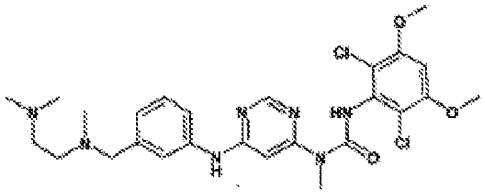
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149B: ESI-MS: 234,2 $[MH]^+$.

C. 1-Isopropil-4-(3-nitro-benzil)-piperazina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149C. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo: ESI-MS: 264,1 $[MH]^+$; t_R= 1,64 min (pureza: 96,5%, gradiente J); TLC: R_f = 0,35 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

EXEMPLO 162:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-{[(2--dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-(3-{[(2--dimetilamino-etilo)-metil-amino]-metil}-fenil)-N'-metil--pirimidina-4,6-diamina. A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 561,9/563,9 $[MH]^+$; t_R= 3,24 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

A. N-(3-{[(2-Dimetilamino-etilo)-metil-amino]--metil}-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando N-(3-amino--benzil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina e agitando a mistura reacional durante 17,5 h a 150 °C. O produto cru é purificado por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido bege. ESI-MS: 315,2 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

B. N-(3-Amino-benzil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2--diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149B: ESI-MS: 208,2 $[MH]^+$.

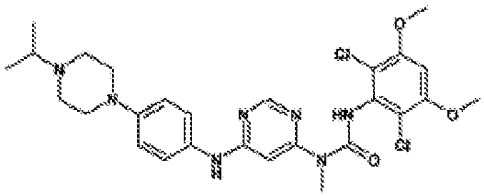
C. N,N',N'-Trimetil-N'-(3-nitro-benzil)-etano-1,2--diamina

O composto mencionado em título é preparado

conforme descrito no Exemplo 149C. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM → DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1) produz o composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 238,1 $[MH]^+$; t_R= 1,15 min (pureza: 96,5%, gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH, 9:1).

EXEMPLO 163

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-[4-(4-isopropil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 151 mas usando N-[4-(4--isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6--diamina.

ESI-MS: 573,9/575,9 $[MH]^+$; t_R= 3,65 min (pureza: 97%, gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1% 97:3).

A. N-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-N'--metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 152A mas usando N-(3-amino--benzil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina e agitando a mistura reacional durante 4 h a 150 °C. O produto cru é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 92:8) para produzir o composto

mencionado em título na forma de um sólido branco. ESI-MS: 327,2 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,26 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 92:8).

B. 4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenilamina

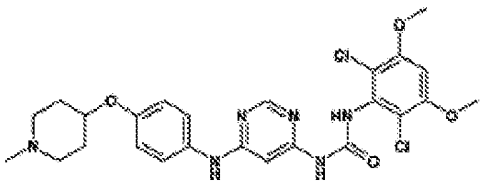
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149B: ESI-MS: 220,1 $[MH]^+$.

C. 1-Isopropil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149C. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo: ESI-MS: 238,1 $[MH]^+$; t_R= 2,57 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH, 95:5).

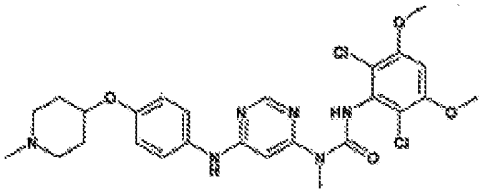
EXEMPLO 164:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-[4-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



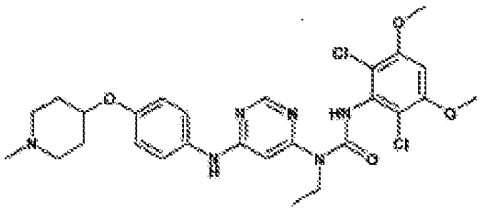
EXEMPLO 165:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-{6-[4-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



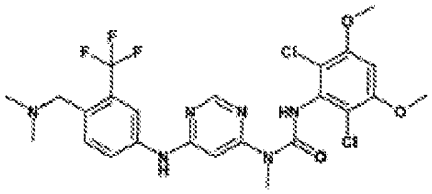
EXEMPLO 166:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-{6-[4-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



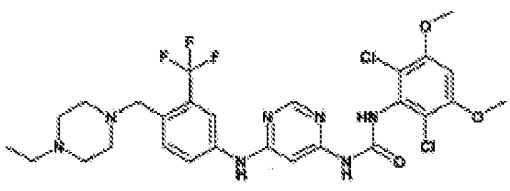
EXEMPLO 167:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(4-dimetilamino-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil--ureia



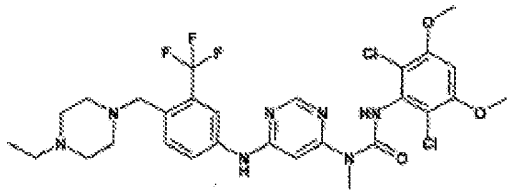
EXEMPLO 168:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamino]--pirimidin-4-il)-ureia



EXEMPLO 169:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-[4-(4-etil--piperazin-1-ilmetilo)-3-trifluorometil-fenilamino]--pirimidin-4-il)-1-metil-ureia



EXEMPLO 170:

Dados enzimáticos *in vitro*

Os compostos dos Exemplos 1 a 169 foram testados sob o protocolo conforme anteriormente descrito para a sua atividade inibitória contra KDR, FGFR3 e TEK. AS medições são feitas conforme descrito nos métodos acima mencionados na descrição geral. É observado para KDR 67-100% de inibição a 10 μM, para FGFR3 (K650E) 27-100% inibição a 10 μM e para Tek 12-100% de inibição a 10 μM.

Método A: Exemplos 171-193

Exemplo 171:

N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il)-ureido)-fenil]-3--trifluorometil-benzamida

A uma solução de N-(3-amino-4-metil-fenil)-3--trifluorometil-benzamida (Preparação 3, 62 mg, 0,21 mmol, 1,25 eq) em dioxano é adicionada solução 20% de fosgénio em tolueno (110 μL, 0,21 mmol, 1,25 eq) sob árgon. A mistura

reacional é agitada durante mais 22 h à temperatura ambiente sob árgon. Em seguida, o solvente é evaporado e o resíduo é recebido em tolueno seco (2 mL). Após a adição de N-Metil-N'-[4-(4-meti[-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina--4,6-diamina (50 mg, 0,168 mmol, 1,0 eq), a suspensão é refluxada durante 24 h sob árgon. Após arrefecimento, éter (2 mL) é adicionado e a mistura é agitada durante 30 min. O produto precipitado é separado por filtração, lavado (1× tolueno/éter 1:1, 1× éter) e seco em vácuo a 60 °C durante a noite para produzir o composto mencionado em título na forma de cristais incolores: p.f. 189,5-191 °C, HPLC: t_R = 6,02 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 619,6 $[MH]^+$.

_N_-Metil-_N'_-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

Uma solução de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil--amina (1,65 g, 11,5 mmol, 1,1 eq) e comercialmente disponível 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilina (2,0 g, 10,5 mmol, 1,0 eq) num mistura de água (4 mL) e ácido acético glacial (16 mL) é aquecida até 100 °C de temperatura interna durante 16 h. Após arrefecimento o solvente é evaporada.

O resíduo é recebido em metanol (50 mL) e tornado alcalino por adição de NH_3 25% em água. A isto, gel de sílica (11 g) é adicionado e o solvente é evaporado. O produto cru adsorvido em sílica é purificado por cromatografia líquida de meia pressão (A: TBME; B: MeOH-NH_3 99:1; gradiente: B 5% -> B 25% em 180 min). As frações

contendo o produto são combinadas e evaporadas até à secura. O resíduo é triturado com éter. O produto é separado por filtração, lavado com éter, e seco em vácuo a 50 °C durante a noite para dar o composto mencionado em título na forma de um pó amarelo pálido: t_R = 3,04 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 299,3 $[MH]^+$.

(6-Cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina

Este material foi preparado por um procedimento modificado publicado na literatura (*J. Appl. Chem.*, **5** (1955) 358): A uma suspensão de 4,6-dicloropirimidina comercialmente disponível (20 g, 131,6 mmol, 1,0 eq) em isopropanol (60 mL) é adicionada metilamina 33% em etanol (40,1 mL, 328,9 mmol, 2,5 eq) a uma velocidade tal que a temperatura interna não sobe acima de 50 °C. Após completamento da adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida, água (50 mL) é adicionada e a suspensão formada é arrefecida num banho de gelo a 5 °C. O produto precipitado é separado por filtração, lavado com di-isopropanol/água 2:1 (45 mL) e água frias. O material recolhido é seco em vácuo durante a noite a 45 °C para produzir o composto mencionado em título na forma de cristais incolores: t_R = 3,57 min (pureza: >99%, gradiente A), ESI-MS: 144,3/146,2 $[MH]^+$.

Seguindo o procedimento do Exemplo 171 mas usando os materiais de partida apropriados, os Exemplos 172-193 podem ser preparados:

EXEMPLO 172:

N-{4-Metil-3-[3-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-ureido]--fenil)-3-trifluorometil-benzamida

Cristais incolores, TLC: R_f = 0,40 (TBME/MeOH/NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 5,88 min (pureza: 85%, gradiente A), ESI-MS: 445,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 173:

N-{4-Metil-3-[3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)-ureido]--fenil)-3-trifluorometil-benzamida

Cristais incolores, HPLC: t_R = 6,94 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 507,4 $[MH]^+$.

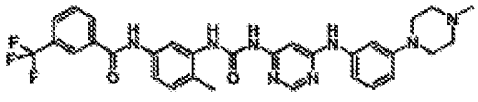
EXEMPLO 174:

N-[4-Metil-3-(3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

Cristais incolores, TLC: R_f = 0,53 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,79 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 605,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 175:

N-[4-Metil-3-(3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

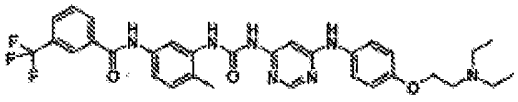


Cristais incolores, TLC: R_f = 0,34 (TBME/MeOH/NH_3

80:18:2), HPLC: t_R = 5,72 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 605,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 176:

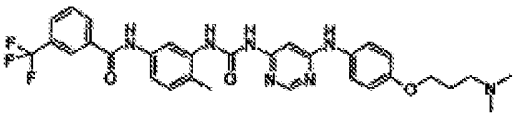
N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,63 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 5,84 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 622,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 177:

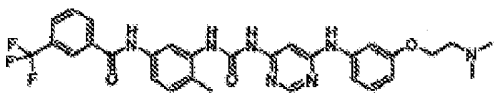
N-[3-(3-{6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, HPLC: t_R = 5,75 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 608,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 178:

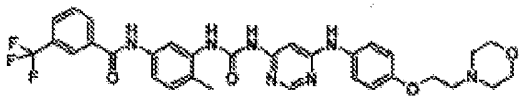
N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,17 (TBME/MeOH 30:70), HPLC: t_R = 5,72 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 594,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 179:

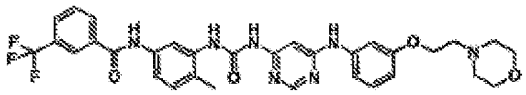
N-[4-Metil-3-(3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,31 (TBME/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 5,66 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 636,5,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 180:

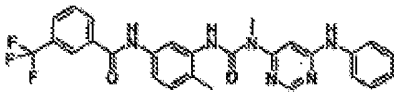
N-[4-Metil-3-(3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,42 (TBME/MeOH 75:25), HPLC: t_R = 5,86 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 636,6 $[MH]^+$.

EXEMPLO 181:

N-{4-Metil-3-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)--ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

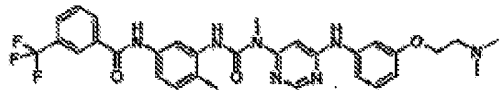


Cristais incolores, TLC: R_f = 0,69 (TBME/MeOH90:10),

HPLC: t_R = 7,67 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 521,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 182:

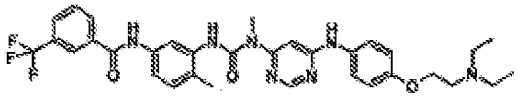
N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-metil-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,51 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 6,02 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 608,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 183:

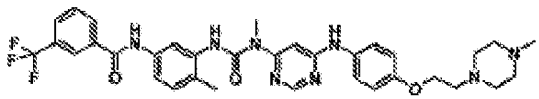
N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-metil-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,24 (TBME/MeOH 75:25), HPLC: t_R = 6,23 min (pureza: 94%, gradiente A), ESI-MS: 636,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 184:

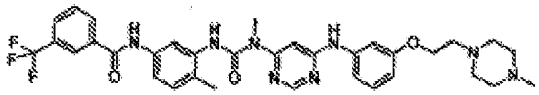
N-{4-Metil-3-[3-metil-3-(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il)-ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 6,07 min (pureza: 88%, gradiente A), ESI-MS: 633,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 185:

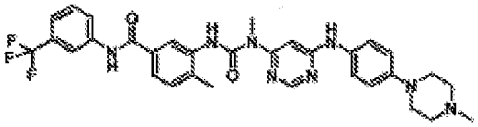
N-(4-Metil-3-[3-metil-3-(6-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)--etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il}-ureido]-fenil)-3--trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, HPLC: t_R = 6,15 min (pureza: 92%, gradiente A), ESI-MS: 633,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 186:

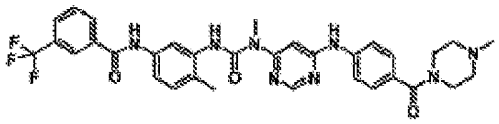
4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-N-(3-trifluorometil--fenil)-benzamida



Pó incolor, HPLC: t_R = 6,19 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 619,3 $[MH]^+$.

EXEMPLO 187:

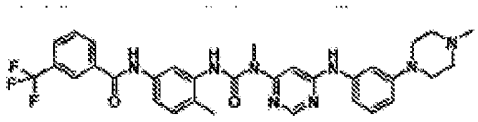
N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazina-1--carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3--trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,50 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 5,82 min (pureza: 88%, gradiente A), ESI-MS: 647,6 $[MH]^+$.

EXEMPLO 188:

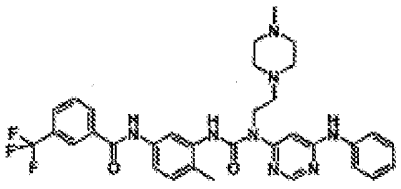
N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil)-3--trifluorometil-benzamida



Cristais amarelos pálidos, TLC: R_f = 0,50 (TBME/MeOH/NH_3 80:18:2), HPLC: t_R = 6,14 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 619,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 189:

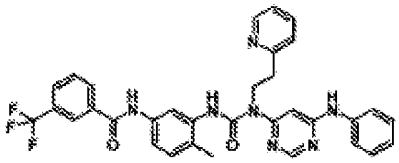
N-{4-Metil-3-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-3-(6--fenilamino-pirimidin-4-il)-ureido]-fenil}-3--trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, TLC: R_f = 0,04 (TBME/MeOH 90:10), HPLC: t_R = 6,26 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 633,5 $[MH]^+$.

EXEMPLO 190:

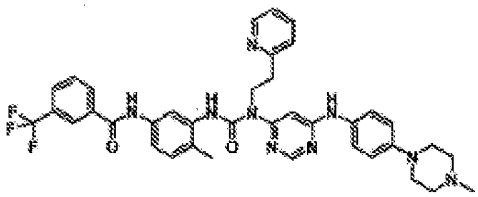
N-{4-Metil-3-[3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)-3-(2-piridin--2-il-etilo)-ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



Cristais incolores, HPLC: t_R = 7,58 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 612,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 191:

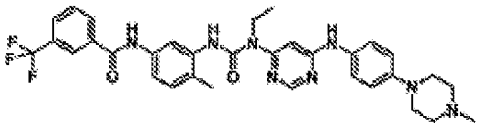
N-{4-Metil-3-[3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimid-in-4-il}-3-(2-piridin-2-il-etil)-ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



Cristais cor-de-rosa, TLC: R_f = 0,54 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: t_R = 5,87 min (pureza: 92%, gradiente A), ESI-MS: 710,6 $[MH]^+$.

EXEMPLO 192:

N-[3-(3-Etil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil--benzamida

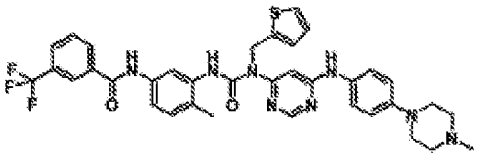


Cristais incolores, TLC: R_f = 0,45 (DCM/MeOH 80:20),

HPLC: t_R = 6,18 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 633,6 $[MH]^+$.

EXEMPLO 193:

N-[4-Metil-3-(3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-tiofen-2-ilmetil-ureido)-fenil]-3--trifluorometil-benzamida

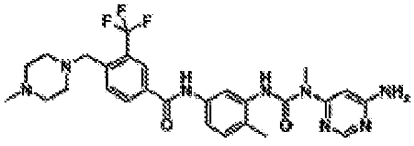


Cristais incolores, TLC: R_f = 0,26 (DCM/MeOH 90:10), HPLC: t_R = 6,51 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 701,5 $[MH]^+$.

Método B: Exemplos 194-201

Exemplo 194:

N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4-metil--fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-3-trifluorometil--benzamida



A [6-(1-metil-3-{2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin--1-ilmetilo)-3-trifluoro-metil-benzoilamino]-fenil}--ureido)-pirimidin-4-il]-carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,076 mmol) é adicionado ácido trifluoroacético/DCM 2:3 (2 mL). A mistura reacional límpida é agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida, metanol/DCM 1:9 (20 mL) é

adicionado. A solução é lavada com aquoso K_2CO_3 50%, seca sobre $MgSO_4$ e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de um pó bege: p.f. 191,5-193 °C, HPLC: t_R = 5,27 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 557,3 $[MH]^+$, 400 MHz ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2,19 (s, 3H, NMe), 2,30 (s, $3H_1$ ArMe), 2,24-2,62 (br m, 8H, piperazina), 3,32 (s, 3H, ureia-NMe), 3,69 (s, 2H, $ArCH_2N$), 6,09 (s, 1H, pirimidina-H5), 7,02 (s, 2H, NH_2), 7,19 (d, 1 h, Ar-H5), 7,50 (dd, 1H, Ar-H4), 7,91 (d, 1H, Ar'-H5), 8,23 (dd, 1H, Ar'-H6), 8,26 (d, 1H, Ar-H2), 8,30 (s, 1H, pirimidina-H2), 8,41 (d, 1H, Ar'-H2), 10,41 (s, 1H, amida-NH).

[6-(1-Metil-3-{2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1--ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzoilamino]-fenil}--ureido)-pirimidin-4-il]-carbamato de *terc*-butilo

A uma solução de ácido 4-(4-metil-piperazin-1--ilmetilo)-2-trifluorometil-benzóico (Preparação 2, 80 mg, 0,27 mmol, 1,1 eq) em DMA é adicionado HATU (138 mg, 0,36 mmol, 1,5 eq) e diisopropiletilamina (83 µL, 0,48 mmol, 2,0 eq) e após 10 min de agitação à temperatura ambiente é adicionado {6-[3-(5-amino-2-metil-fenil)-1--metil-ureido]-pirimidin-4-il}-carbamato de *terc*-butilo. A mistura reacional é sujeita a ultrassons durante 5 min. Após agitação à temperatura ambiente durante a noite forma-se uma suspensão cinzenta. O precipitado é separado por filtração, lavado com DMA e éter. A secagem em vácuo a 60 °C durante a noite produziu um pó cinzento: HPLC: t_R = 6,30 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 657,4 $[MH]^+$.

{6-[3-(5-Amino-2-metil-fenil)-1-metil-ureido]--pirimidin-4-il)-carbamato de *terc*-butilo

Uma solução de {6-[3-(2-metil-5-nitro-fenil)-1--metil-ureido]-pirimidin-4-il}-carbamato de *terc*-butilo (330 mg, 0,82 mmol) num mistura de metanol (20 mL) e DMF (50 mL) é hidrogenada na presença de paládio 10% sobre carvão vegetal (500 mg) à pressão atmosférica. Após 20 h, a hidrogenação está completa e o catalisador é separado por filtração. O filtrado é evaporado até à secura. O resíduo obtido é triturado com éter, separado por filtração e seco em vácuo para produzir um pó cinzento: HPLC: t_R = 5,38 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 373,4 $[MH]^+$.

{6-[3-(2-metil-5-nitro-fenil)-1-metil-ureido]--pirimidin-4-il)-carbamato de *terc*-butilo

Uma solução de (6-metilamino-pirimidin-4-il)--carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq), comercialmente disponível, isocianato de 2-metil-5-nitro-fenilo (210 mg, 1,18 mmol, 1,1 eq), e DMAP (26 mg, 0,21 mmol, 0,2 eq) em tolueno (10 mL) é agitada a 80 °C durante 24 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, metanol (10 mL) é adicionado e a suspensão formada é agitada durante 10 min a 50 °C. O precipitado é separado por filtração e lavado com metanol (2× 10 mL). Após secagem em vácuo um pó incolor extremamente insolúvel é obtido: HPLC: t_R = 8,09 min (pureza: 85%, gradiente A), ESI-MS: 403,5 $[MH]^+$.

(6-Metilamino-pirimidin-4-il)-carbamato de *terc*-butilo

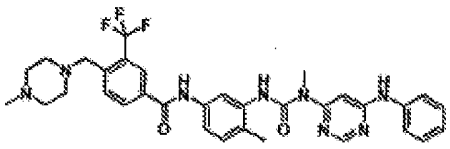
Uma solução de (6-cloro-4-pirimidinil)-imidodicarboxilato de bis(*terc*-butilo) (1 g, 3,03 mmol, 1,0 eq) em metilamina 33% em etanol (5,63 mL, 45,5 mmol, 15 eq) é aquecida até 80 °C num tubo vedado durante 2 h e em seguida deixada alcançar a temperatura ambiente. O produto precipitado é separado por filtração, lavado com etanol frio e seco em vácuo a 60 °C durante a noite. O composto mencionado em título é obtido na forma de cristais incolores: HPLC: t_R = 3,82 min (pureza: 99%, gradiente A), ESI-MS: 225,1 $[MH]^+$ (fraco), 169,1 $[MH-t\text{Bu}]^+$.

(6-Cloro-4-pirimidinil)-imidodicarboxilato de bis(*terc*-butilo) pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado na literatura: J. M. Lehn *et al.*, *Eur. J. Chem.*, (2001) 1515-1521.

Seguindo o procedimento do Exemplo 194 mas usando os materiais de partida apropriados, os Exemplos 195-201 podem ser preparados:

EXEMPLO 195:

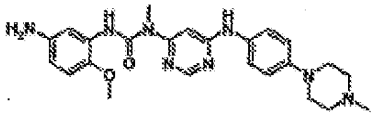
N-{4-Metil-3-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)-ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida



Cristais beges, HPLC: t_R = 6,33 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 633,8 $[MH]^+$.

EXEMPLO 196:

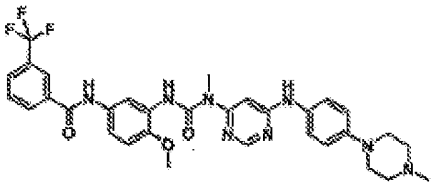
3-(5-Amino-2-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



Cristais beges, TLC: R_f = 0,19 (DCM/MeOH 85:15), HPLC: t_R = 3,72 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 463,6 $[MH]^+$.

EXEMPLO 197:

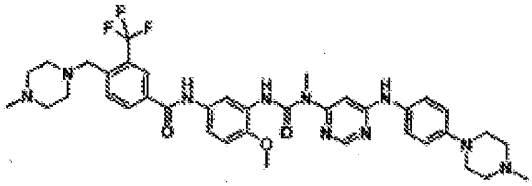
N-[4-Metoxi-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureido)-fenil)-3--trifluorometil-benzamida



Cristais amarelos pálidos, TLC: R_f = 0,21 (TBME/MeOH 60:40), HPLC: t_R = 5,94 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 635,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 198:

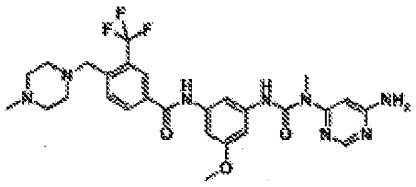
N-[4-Metoxi-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-4-(4-metil-piperazin-1-ilrnetiп-3-trifluoro-metil-benzamida



Cristais amarelos pálidos, TLC: R_f = 0,19 (TBME/MeOH/NEt3 50:50:1,5), HPLC: t_R = 5,07 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 747,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 199:

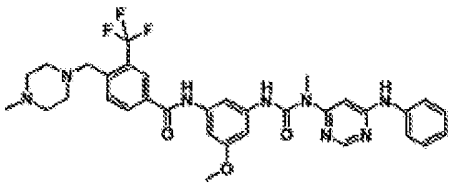
N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-5-metoxi--fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-3-trifluorometil--benzamida



Cristais incolores, HPLC: t_R = 5,12 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 573,2 $[MH]^+$.

EXEMPLO 200:

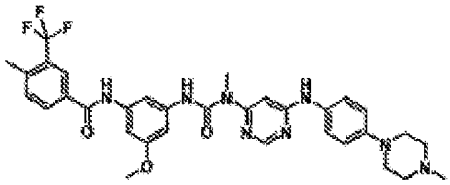
N-{3-Metoxi-5-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)--ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-3--trifluorometil-benzamida



Resina amarela, HPLC: t_R = 6,20 min (pureza: 99%, gradiente A), ESI-MS: 649,4 $[MH]^+$.

EXEMPLO 201:

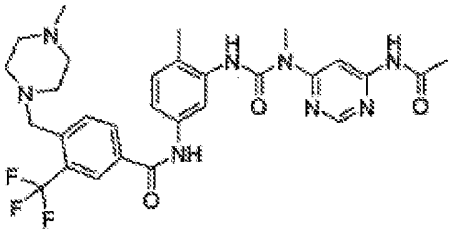
N-[3-Metoxi-5-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-4-metil-3--trifluorometil-benzamida



Cristais beges, TLC: R_f = 0,39 (DCM/MeOH 85:15), HPLC: t_R = 6,17 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 649,7 $[MH]^+$.

EXEMPLO 202:

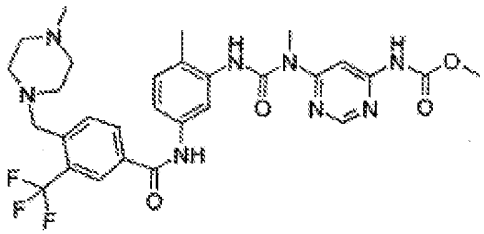
N-[3-[3-(6-Acetilaminopirimidin-4-il)-3-metilureido|-4--metilfenil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetilo)-3--trifluorometilbenzamida



Sólido cristalino incolor, TLC: R_f = 0,24 (DCM/EtOH/NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 10,57 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 599 $[MH]^+$.

EXEMPLO 203:

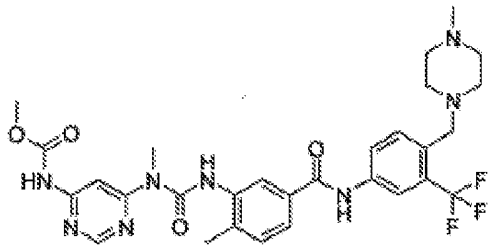
Éster de metilo do ácido [6-(1-metil-3-{2-metil-5-[4-(4--metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzoilamino]--fenil}-ureido)-pirimidin-4-il]-carbâmico



Pó incolor, TLC: R_f = 0,20 (DCM/ EtOH/ NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 11,25 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 615 $[MH]^+$.

EXEMPLO 204:

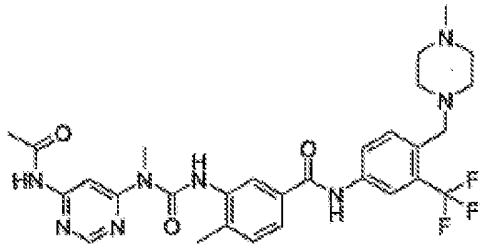
Éster de metilo do ácido [6-(1-metil-3-{2-metil-5-[4-(4--metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilcarbamoil]-fenil}-ureido)-pirimidin-4-il]-carbâmico



Pó incolor, TLC: R_f = 0,33 (DCM/ EtOH/ NH_3 90:9:1), HPLC: t_R = 10,97 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 615 $[MH]^+$.

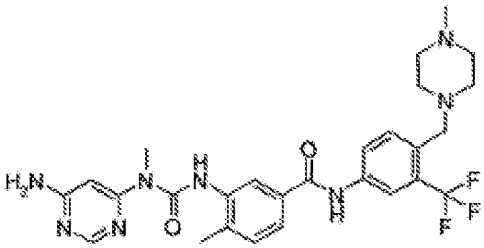
EXEMPLO 205:

3-[3-(6-Acetilamino-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4--metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-3--trifluorometil-fenil]-benzamida



EXEMPLO 206:

3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4-metil-N-[4--(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]--benzamida



EXEMPLO 207:

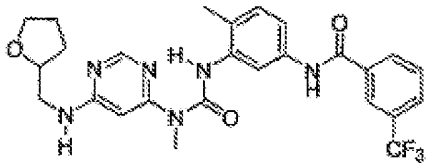
Dados de inibição *in vitro*

Os compostos dos Exemplos 171 a 206 foram testados sob os protocolos conforme anteriormente descritos à sua atividade inibitória contra c-Abl, KDR e FGFR3.

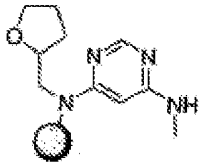
Observa-se para c-Abl 79-100% de inibição a 10 μM, para KDR 87-100% de inibição a 10 μM e para FGFR3 56-98% de inibição a 10 μM.

EXEMPLO 208

N-[4-Metil-3-(3-metil-3-(6-[(tetra-hidro-furano-2-il-metilo)-amino]-pirimidin-4-ilo}-ureido)-fenil]-3--trifluorometil-benzamida

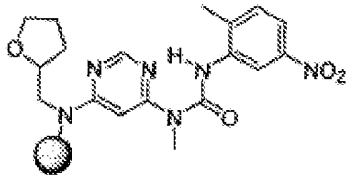


C-(Tetra-hidrofuran-2-il)-metilamina carregando resina Pal (Ig, 1 mmol), DIEA (0,52 mL, 3 mmol) e 4,6--dicloropirimidina (300 mg, 2 mmol) são misturados com *n*-BuOH (15 mL). O frasco de reação é colocado num agitador com aquecimento e aquecido até 80 °C durante 16 horas. A mistura resultante é filtrada e a resina é lavada com DMF (3×20mL), MeOH (3×20 mL), CH_2Cl_2 (3×20 mL), e seco sob vácuo. 10 mg da resina são tratados com TFA/CH_2Cl_2/H_2O (45/50/5) (200 μL) durante 1 hora. LC-MS revelou apenas um pico principal: MS observado ($M+H^+$) é 214,2;

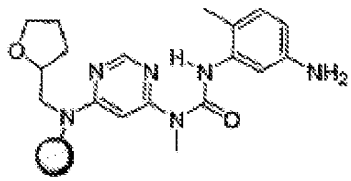


Resina PAL carregando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(tetra--hidro-furano-2-ilmetilo)-amina (1 mmol), solução a 40% de metilamina em água (1,95 mL, 25 mmol), 15 mL de *n*-BuOH são misturados em conjunto num tubo vedado. O recipiente de reação é metido num agitador com aquecimento e aquecido até 100 °C durante 12 horas. Após arrefecimento, outros 1,95 mL

de solução a 40% de metilamina em água são adicionados ao recipiente de reação. A reação é aquecida até 100 °C durante 12 horas. A mistura resultante é filtrada e a resina é lavada com DMF (3×20 mL), MeOH (3× 20mL), CH_2Cl_2 (3× 20mL), e seca sob vácuo. 10 mg da resina é tratada com TFA/CH_2Cl_2/H_2O (45/50/5) (200 μL) durante 1 hora. LC-MS revelou apenas um pico principal: MS observado ($M+H^+$) é 209,2.

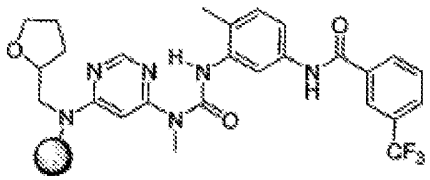


Resina PAL carregando N-metil-N'-(tetra-hidro--furano-2-ilmetilo)-pirimidina-4,6-diamina (1 mmol), isocianato de 2-metil-5-nitrofenilo (540 mg, 3 mmol), DIEA (0,52 mL, 3 mmol) e 15 mL de DMF anidra são misturados em conjunto. O recipiente de reação é aquecido com agitação a 60 °C durante 14 horas. A mistura resultante é filtrada e a resina é lavada com DMF (3×20 mL), MeOH (3×20 mL), CH_2Cl_2 (3×20 mL) e seca sob vácuo. 10 mg da resina são tratados com TFA/CH_2Cl_2/H_2O (45/50/5) (200 μL) durante 1 hora. LC-MS revelou apenas um pico principal: MS observado ($M+H^+$) é 387,2.



Resina PAL carregando 1-metil-3-(2-metil-5-nitro-

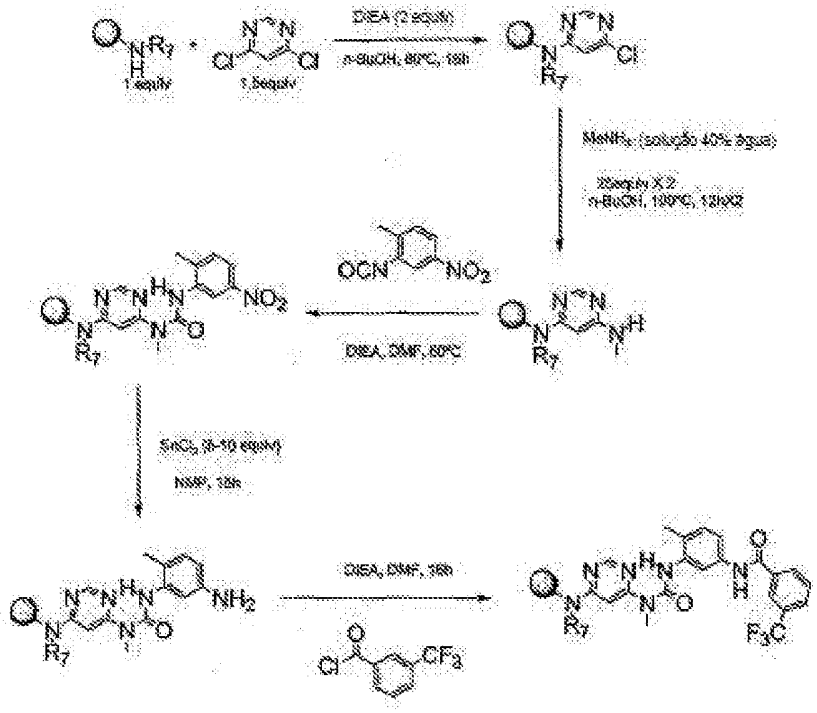
-fenil)-1-{6-[(tetra-hidro-furano-2-ilmetil)-amino]-pirimi-din-4-il}-ureia (1 mmol), cloreto de estanho (II) (1,55 g, 8 mmol), 15 mL de NMP são misturados em conjunto. O recipiente de reação é agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura resultante é filtrada e a resina é lavada com DMF (3×20 mL), MeOH (3×20 mL), CH_2Cl_2 (3×20 mL), e seca sob vácuo. 10 mg da resina são tratados com TFA/CH_2Cl_2/H_2O (45/50/5) (200 μL) durante 1 hora. LC-MS revelou apenas um pico principal: MS observado ($M+H^+$) é 357,3.



Resina PAL carregando 3-(5-amino-2-metil-fenil)--1-metil-1-{6-[(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)-amino]-pirimi-din-4-il}-ureia (1 mmol), cloreto de 3-trifluorometil--benzoílo (630 mg, 3 mmol), DIEA (0,52 mL, 3 mmol) e 15 mL de DMF anidra são misturados em conjunto. O recipiente de reação é agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura resultante é filtrada e a resina é lavada com DMF (3×20 mL), MeOH (3×20 mL), CH_2Cl_2 (3×20 mL), e seca sob vácuo. 10 mg da resina são tratados com TFA/CH_2Cl_2/H_2O (45/50/5) (200 μL) durante 1 hora. LC-MS revelou apenas um pico principal: MS observado ($M+H^+$) é 529,3.

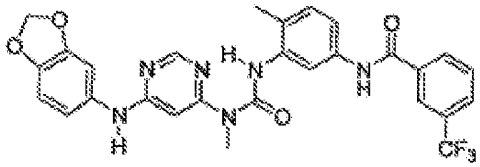
Toda a resina PAL é tratada com TFA/CH_2Cl_2/H_2O

(45/50/5) (10 mL) durante 2 horas. Após remoção do solvente sob vácuo, o produto cru é dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para dar o produto final N-[4-metil-3-(3-metil-3-{6-[(tetra-hidro-furano-2-ilmetilo)-amino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida na forma de sólido branco, 241 mg. Um sumário do procedimento é descrito no diagrama de fluxo abaixo. As esferas sólidas indicam um suporte sólido (resina PAL); ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,92-3,79 (m, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H); ESIMS *m/z* 529,3 (M^++1).

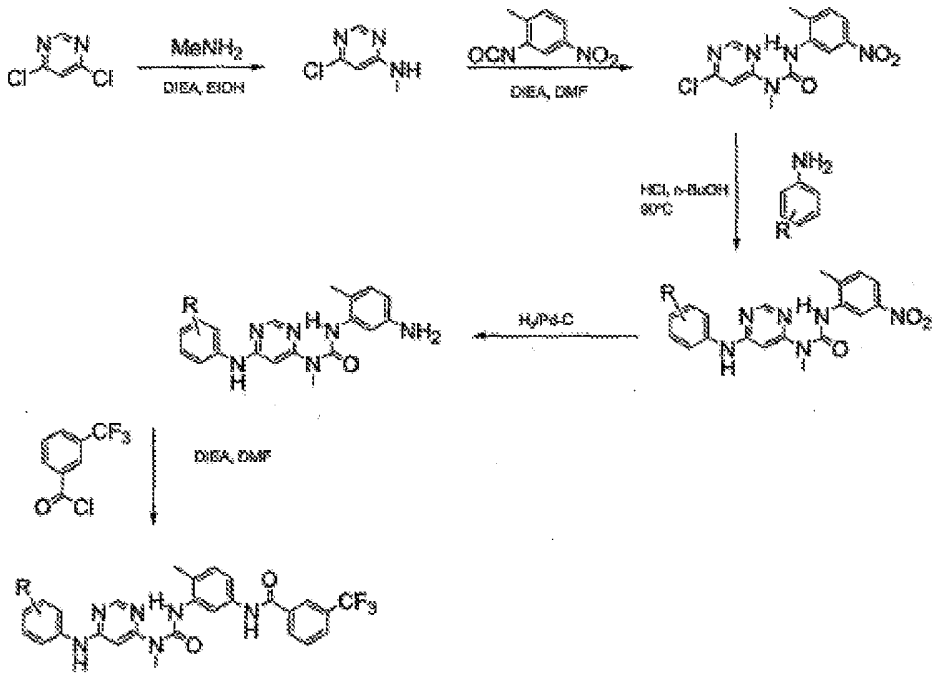


EXEMPLO 209

N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-3--metil-ureido)-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida



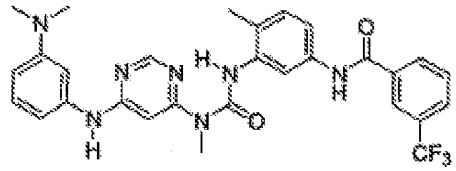
O procedimento geral é o mesmo que no Exemplo 208, excepto que a resina PAL está ligada a benzo[1,3]-dioxol-5-ilamina. Toda a resina PAL é tratada com TFA/CH_2Cl_2/H_2O (45/50/5) (10 mL) durante 2 horas. Depois da remoção do solvente sob vácuo, o produto cru é dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para dar o produto final N-(3-{3-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-3-metil-ureido}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida na forma de sólido branco; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); ESIMS *m/z* 565,3 (M^++1).



em que representa um substituinte R_7 conforme definido no Sumário da invenção.

EXEMPLO 210

N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-metil-ureido)-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida



Um esquema de reação para este protocolo é mostrado acima. 4,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6,75 mmol), metilamina 2,0 M em MeOH (3,38 mL, 6,75 mmol) e DIEA (1,76 mL, 10,13 mmol) são dissolvidos em 30 mL de etanol. A reação é aquecida até 70 °C durante 4 horas. Após remoção do solvente, o produto cru é purificado por cromatografia flash usando acetato de etilo/hexano (3:7) para se obter o produto final (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina na forma de sólido branco.

(6-Cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina (940 mg, 6,57 mmol), isocianato de 2-metil-5-nitrofenilo (1,23 g, 6,90 mmol), DIEA (2,30 mL, 13,15 mmol) são dissolvidos em 30 mL de DMF anidra. A reação é agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. Após remoção do solvente, o produto cru é purificado por cromatografia flash usando acetato de etilo/hexano (4:6) para se obter o produto final 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-3-(2-metil-5-nitro--fenil)-ureia na forma de sólido branco.

1-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-3-(2-metil-5--nitro-fenil)-ureia (100 mg, 0,31 mmol), sal HCl de N,N-dimetil-benzeno-1,3-diamina (82 mg, 0,47 mmol) são dissolvidos em 6 mL de *n*-BuOH. A reação é aquecida até 90 °C durante 16 horas. Após remoção do solvente, o produto cru é purificado por cromatografia flash usando acetato de etilo/hexano (1:1) para se obter o produto final 1-[6-(3--dimetilamino-phenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-3-(2--metil-5-nitro-fenil)-ureia na forma de sólido branco.

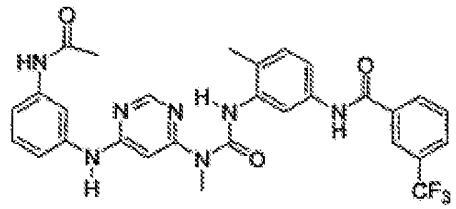
1-[6-(3-Dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]--1-metil-3-(2-metil-5-nitro-fenil)-ureia (110 mg, 0,26 mmol) e 10 mg de paládio 10% em carbono em pó são misturados em 20 mL de EtOH sob ambiente de hidrogénio. A reação é agitada a 50 °C durante 4 horas. A mistura reacional é passada através de um tampão de Celite e lavada com metanol. Após remoção do solvente sob vácuo, o produto cru 3-(5-amino-2-metil-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino-fenil-

-amino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia é usado para o passo de reação seguinte sem purificação.

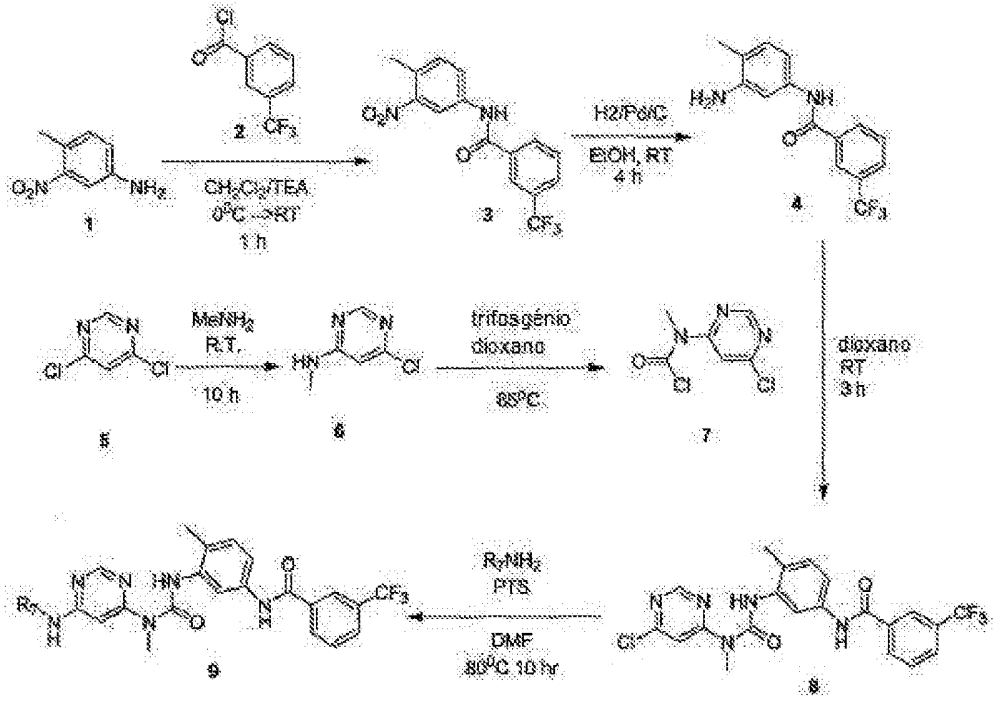
3-(5-Amino-2-metil-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia (0,26 mmol), cloreto de 3-trifluorometil-benzoílo (57 mg, 0,27 mmol) e DIEA (68 μL, 0,39 mmol) são dissolvidos em 10 mL de DMF anidra. A reação é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após remoção do solvente, o produto cru é dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para dar o produto final N-(3-{3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-metil-ureido}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida na forma de sólido branco; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,35 (s, 3H); ESIMS *m/z* 565,3 (M^++1).

EXEMPLO 211

N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3--metil-ureido)-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

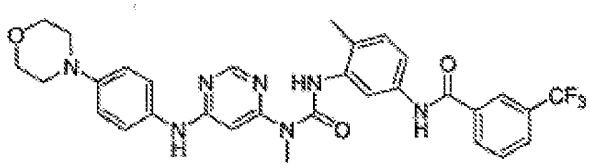


O procedimento geral é o mesmo que no Exemplo 3, exceto que N-(3-amino-fenil)-acetamida (71 mg, 0,47 mmol) e 0,12 mL de solução de HCl 4 M em dioxano são adicionados à reação. O produto final N-(3-{3-[6-(3-acetilamino-fenil--amino)-pirimidin-4-il]-3-metil-ureido}-4-metil-fenil)-3--trifluorometil-benzamida é purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para dar o sólido branco; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (t, J =7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,48 (S_5 1H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,2, 3H), 2,34 (s, 3H); ESIMS *m/z* 578,3 (M^++1).



EXEMPLO 212

N-(4-Metil-3-{3-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)--piriinidin-4-il}-ureido}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida



4-Metil-3-nitroanilina (3,0 g, 20 mmol) é dissolvido em 100 mL de cloreto de metileno. 3 mL de trietilamina (22 mmol) são adicionados, a solução é arrefecida até 0 °C, e cloreto 3-trifluorobenzoílo (4,1 g; 20 mmol) é adicionado lentamente à mistura acima enquanto se agita. A mistura reacional foi deixada subir até à temperatura ambiente e a reação ficou completada em 1 h. A mistura reacional foi lavada com solução 10% de $NaHCO_3$, água salgada e seca sobre Na_2SO_4. O produto final (3) N-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida é um sólido amarelo, 6,28 g.

N-(4-Metil-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (6,2 g, 19 mmol) foi dissolvida em 80 mL de etanol e 600 mg de Pd/C foram adicionados à solução. A mistura foi agitada sob hidrogénio à temperatura ambiente durante 4 horas. O Pd/C foi removido por filtração. O produto cru foi recristalizado em acetato de etilo. O produto final (4) N-(3-amino-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida é um sólido escuro, 5,5 g.

4,6-Dicloro-pirimidina (10 g, 67 mmol) foi

dissolvida em 50 mL de metanol. Em seguida 37 mL de solução de metilamina 2 M em THF foi adicionado. A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação rotativa e o produto cru foi recristalizado em metanol. O produto final (5) (6-cloro-pirimidin-4-il)metilamina era um sólido amarelo claro, 8,2 g.

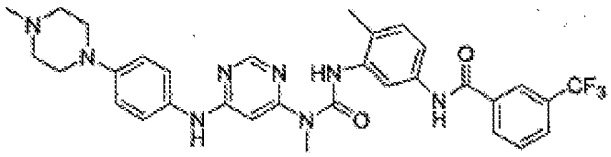
(6-Cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina (1,43 g 10 mmol) foi dissolvida em 20 mL de dioxano e misturada com 1,7 mL de DIEA (15 mmol), em seguida 1,2 g de trifosgénio foram adicionados à solução. A mistura reacional foi agitada a 85 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente. A esta mistura reacional, 1,7 mL de DIEA e 2,94 g de N-(3-amino-4-metil--fenil)-3-trifluorometil-benzamida (4) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O produto cru foi recristalizado em acetato de etilo. O produto final (8) N-{3-[3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida é um sólido amarelo claro, 3,9 g.

N-{3-[3-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (50 mg, 0,107 mmol) e ácido *p*-toluenossulfónico (20 mg, 0,105 mmol) foram misturados e dissolvidos em 1 mL de DMF. Em seguida 4-morfolin-4-il-fenilamina (22 mg, 0,11 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada a 80 °C durante 10 horas. O produto cru foi purificado por HPLC de inversão de fases para dar o

produto final N-(4-metil-3-{3-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureido}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida na forma de sólido cinzento, 48 mg; ^{1}H-NMR 600 MHz (DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,10 (m, 3H), 2,32 (s, 3H); MS *m/z* 606,2 (M+1).

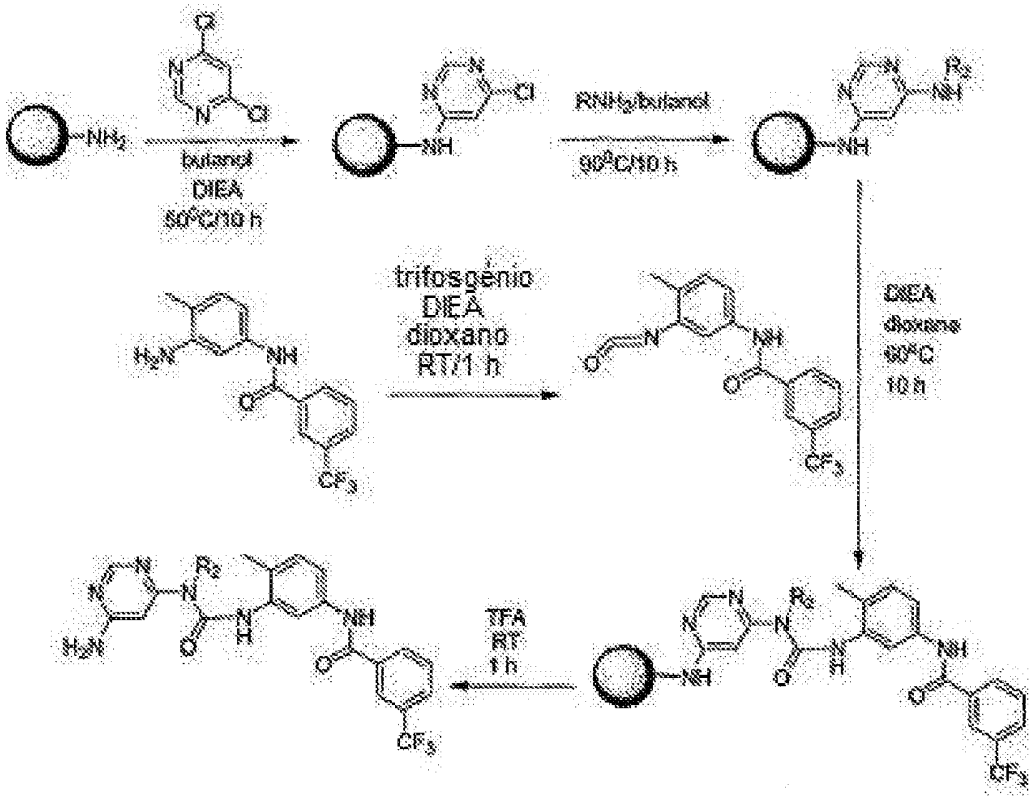
EXEMPLO 213

N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3--trifluorometil-benzamida



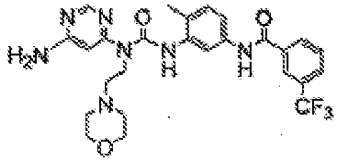
Este composto foi feito usando o mesmo procedimento como acima, exceto que a 4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamina foi usada em vez de 4-morfolin-4-il-fenilamina. O composto final N-[4-metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)--fenil]-3-trifluorometil-benzamida é sólido branco, 43 mg; ^{1}H-NMR 600 MHz (DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47

(d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,18 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS *m/z* 620,2 (M+1).



EXEMPLO 214

N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-(2-morfolin-4-il-etilo)--ureido]-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Resina Rink com grupo amino livre (50 g, 53 mmol) é misturado com 4,6-dicloropirimidina (23 g, 159 mmol) em 60 mL de butanol e 28 mL de DIEA. A mistura reacional foi

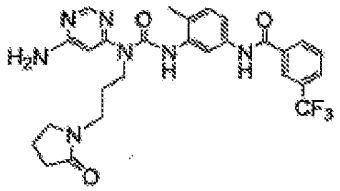
agitada sobre bloco de aquecimento a 50 °C durante 10 horas. A resina foi lavada com DMF, metanol e cloreto de metileno. Em seguida a 1 g da resina são adicionados 3 equivalentes de amina e 3 mL de butanol, a reação foi agitada a 90 °C durante 10 horas. A resina foi lavada com DMF, metanol e cloreto de metileno.

N-(3-Amino-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (880 mg, 3 mmol) foi dissolvida em 8 mL de dioxano com 0,52 mL de DIEA adicionada. Em seguida trifosgénio (357 mg, 1,2 mmol) foi adicionado a esta solução. A reação foi agitada à t3emperatura ambiente durante 1 hora. Esta mistura reacional foi em seguida adicionada à resina acima. A reação foi agitada a 60 °C durante 10 horas. A resina foi lavada com DMF, metanol e cloreto de metileno. A resina foi clivada com TFA à temperatura ambiente durante 1 hora. O produto cru foi purificado por RP-HPLC.

O Exemplo 214 é preparado usando 2-morfolin-4-il--etilamina como amina no procedimento acima. O produto final N-{3-[3-(6-amino-pirimidin-4-il)-3-(2-morfolin-4-il--etilo)-ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida era um sólido branco, 63 mg; ^{1}H-NMR 600 MHz (DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,77 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,03 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); MS *m/z* 544,2 (M+1).

EXEMPLO 215

N-(3-(3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-ureido)-4-metil-fenil)3-trifluorometil--benzamida

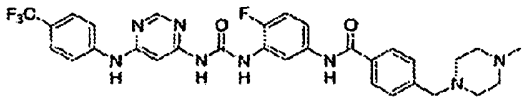
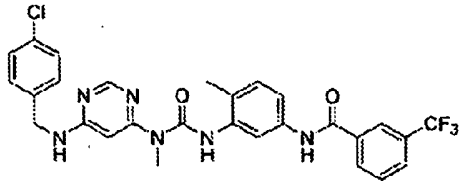


Este composto foi preparado usando 1-(3-amino--propil)-pirrolidin-2-ona como amina no procedimento acima. O produto final N-(3-{3-(6-amino-pirimidin-4-il)-3-[3-(2--oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-ureido}-4-metil-fenil)-3--trifluorometil-benzamida é um sólido branco, 14 mg; ^{1}H-NMR 600 MHz (DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,77 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,03 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,31 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,16 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 2H); MS *m/z* 556,2 (M+1).

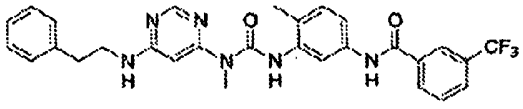
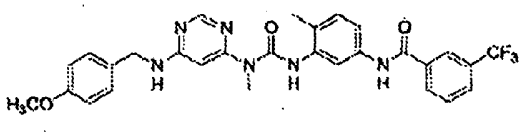
EXEMPLO 216

Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos 208 a 215 acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, conforme identificados no Quadro 1, são obtidos.

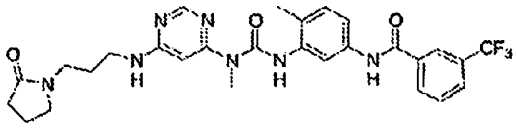
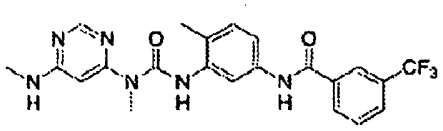
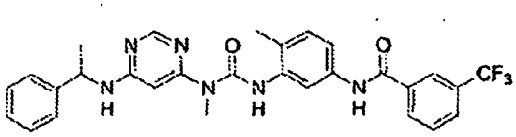
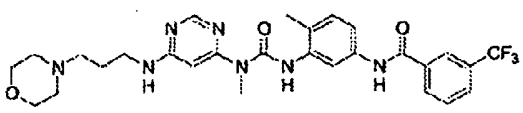
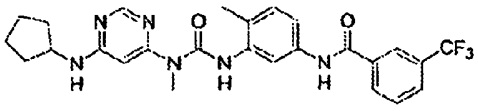
QUADRO 1

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
1		^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OH-d_4) δ 9,92 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (t, *J*= 9,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,66 (m, 6H); ESIMS *m/z* 623,20 (M^++1).
2		^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (t, 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); ESIMS *m/z* 569,10 (M^++1).

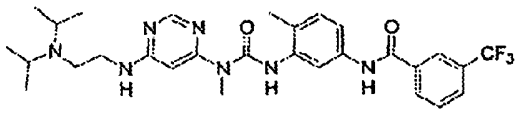
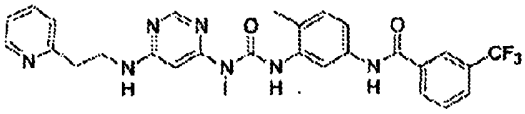
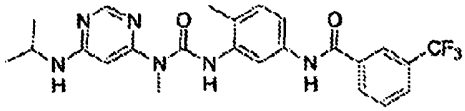
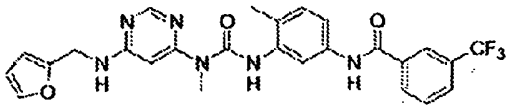
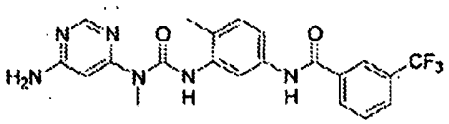
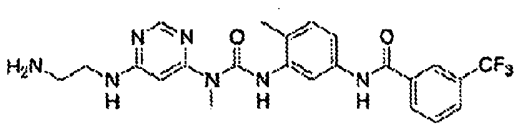
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
3		^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H). 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (8,1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H); ESIMS *m/z* 549,20 (M^++1).
4		^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,20 (3H); ESIMS *m/z* 565,20 (M^++1).

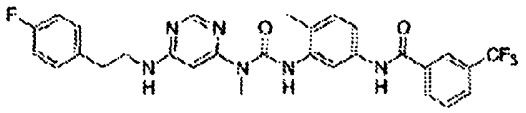
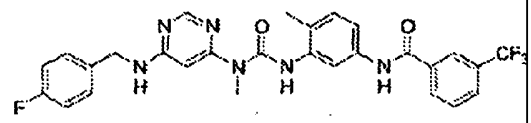
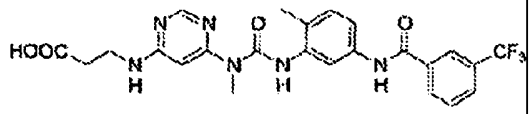
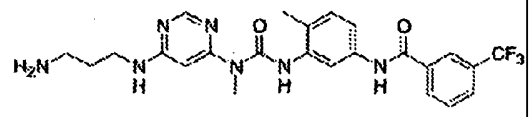
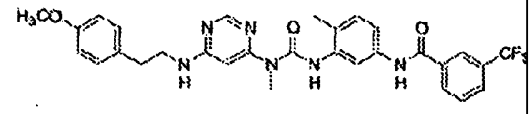
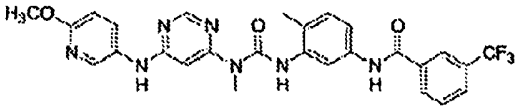
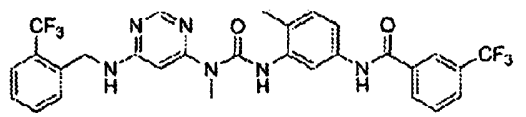
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
5		^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (br, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (4, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,31 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,25 (t, J= 7,0 Hz, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,93 (dt, J= 7,6, 14,1 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H); ESIMS m/z 570,20 (M^++1).
6		ESIMS m/z 559,10(M^++1).
7		ESIMS m/z 549,20 (M^++1).
8		ESIMS m/z 572,30 (M^++1).
9		ESIMS m/z 513,20 (M^++1).

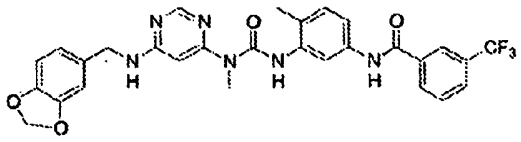
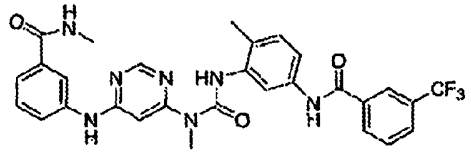
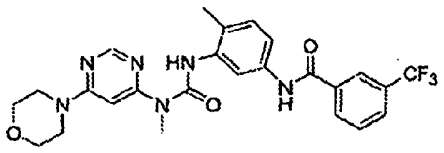
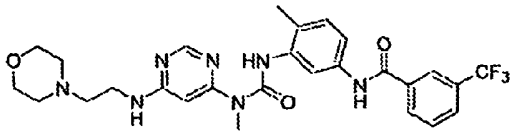
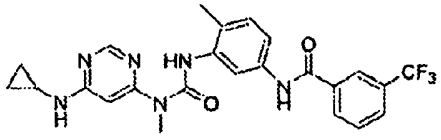
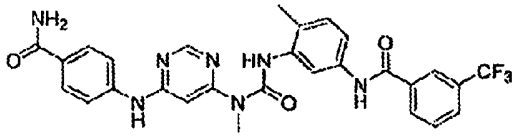
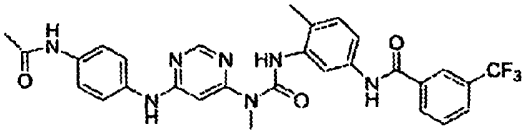
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
10		ESIMS *m/z* 572,30 (M^++1).
11		ESIMS *m/z* 487,20 (M^++1).
12		ESIMS *m/z* 487,20 (M^++1).
13		ESIMS *m/z* 525,20 (M^++1).
14		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s,1H). 8,40 (d. J= 2,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 2H),), 7,98 (t, J =7,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,0, 1H). 7,52(d, J=8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 6,13 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 2H);
15		ESIMS *m/z* 445,10(M^++1).

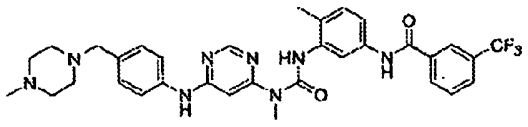
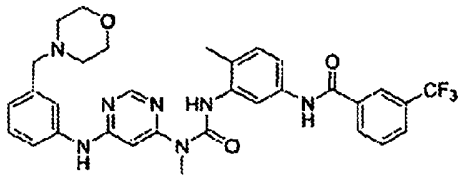
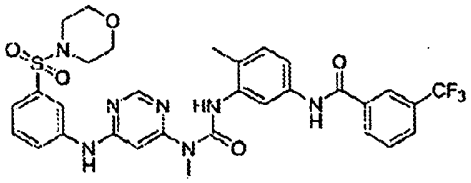
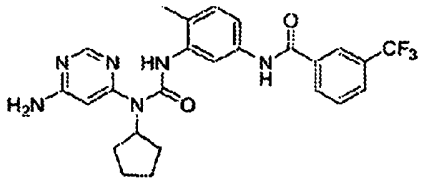
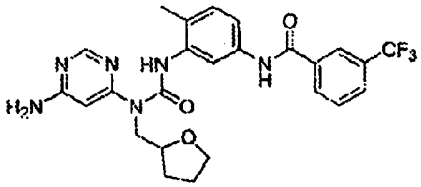
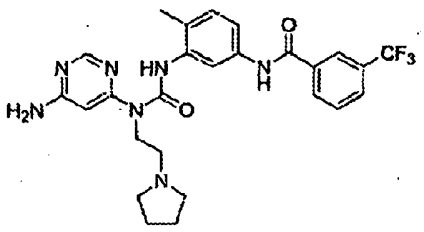
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
16		ESIMS *m/z* 567,10 (M^++1).
17		ESIMS *m/z* 553,10 (M^++1).
18		ESIMS *m/z* 517,10 (M^++1).
19		ESIMS *m/z* 502,20 (M^++1).
20		ESIMS *m/z* 579,20 (M^++1).
21		ESIMS *m/z* 552,10 (M^++1).
22		ESIMS *m/z* 803,10 (M^++1).

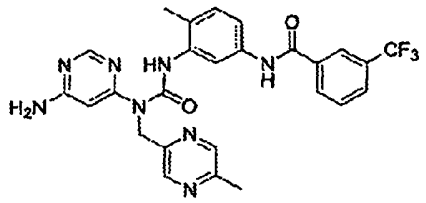
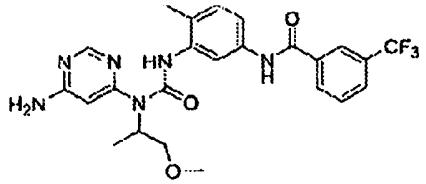
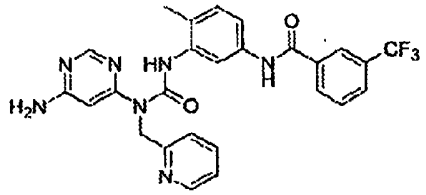
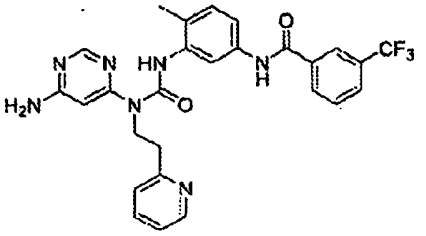
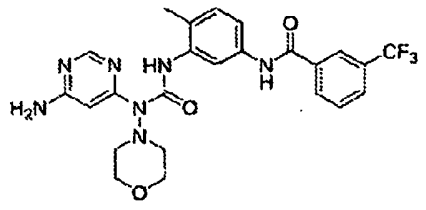
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
23		ESIMS *m/z* 579,15 (M^++1).
24		ESIMS *m/z* 578,30 (M^++1).
25		ESIMS *m/z*-515,20 (M^++1).
26		ESIMS *m/z* 558,30 (M^++1).
27		ESIMS *m/z* 485,20 (M^++1).
28		ESIMS *m/z* 564,20 (M^++1).
29		ESIMS *m/z* 578,20 (M^++1).

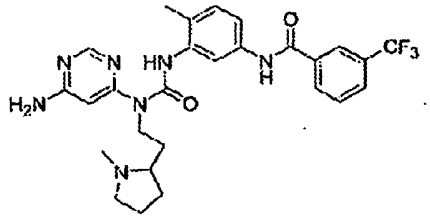
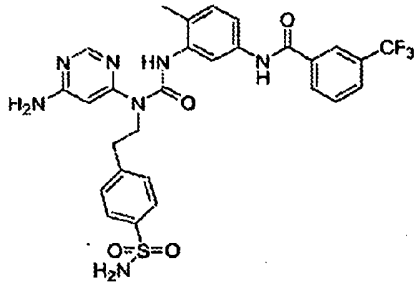
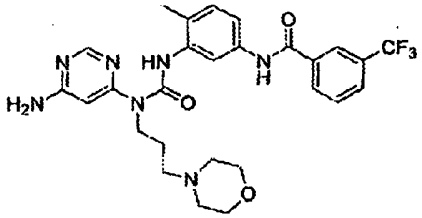
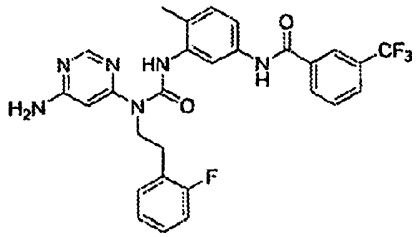
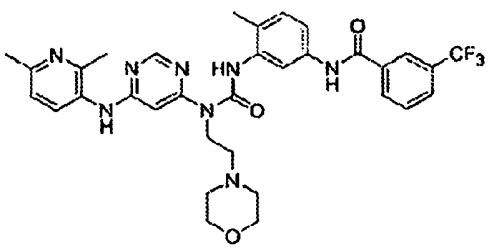
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
30		ESIMS *m/z* 633,30 (M^++1).
31		ESIMS *m/z* 620,30 (M^++1).
32		ESIMS *m/z* 670,30 (M^++1).
33		ESIMS *m/z* 499,2 (M^++1).
34		ESIMS *m/z* 515,2 (M^++1).
35		ESIMS *m/z* 528,3 (M^++1).

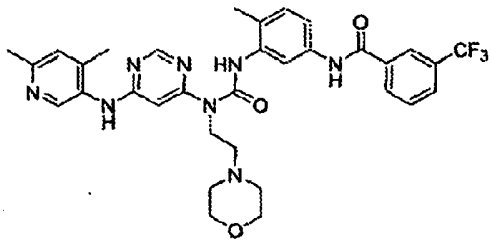
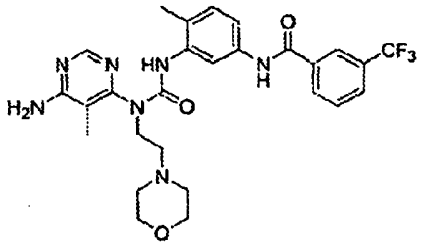
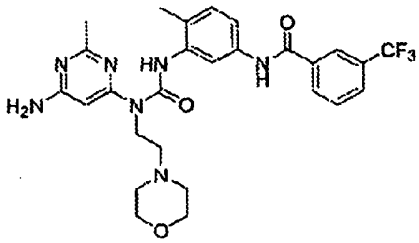
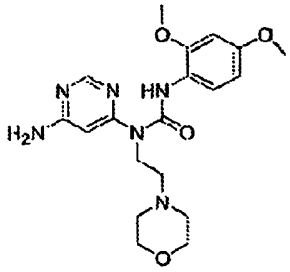
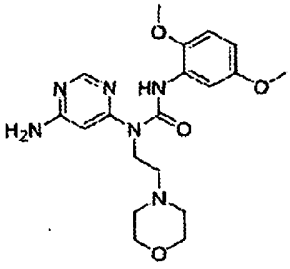
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
36		ESIMS *m/z* 537,2 (M^++1).
37		ESIMS *m/z* 503,2 (M^++1).
38		ESIMS *m/z* 522,2 (M^++1).
39		ESIMS *m/z* 536,2 (M^++1).
40		ESIMS *m/z* 516,2 (M^++1).

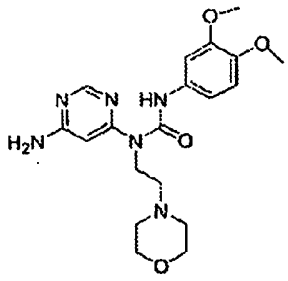
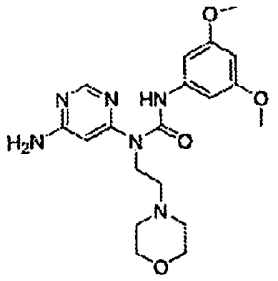
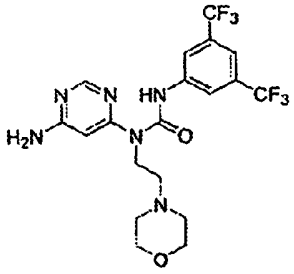
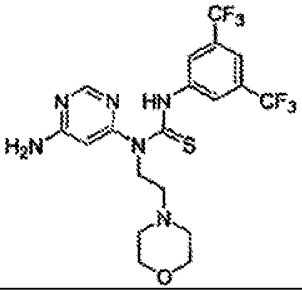
(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
41		ESIMS *m/z* 542,30 (M^++1).
42		ESIMS *m/z* 614,30 (M^++1).
43		ESIMS *m/z* 558,30 (M^++1).
44		ESIMS *m/z* 553,30 (M^++1).
45		ESIMS *m/z* 649,30 (M^++1).

(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
46		ESIMS *m/z* 649,30 (M^++1).
47		ESIMS *m/z* 558,30 (M^++1).
48		ESIMS *m/z* 558,30 (M^++1).
49		ESMIS *m/z* 403,30 (M^++1).
50		ESIMS *m/z* 403,30 (M^++1).

(continuação)

Composto Número	Estrutura	Dados Físicos
51		ESIMS *m/z* 403,30 (M^++1).
52		ESIMS *m/z* 403,30 (M^++1).
53		ESIMS *m/z* 495,3 (M^++1).
54		ESIMS *m/z* 479,30 (M^++1).

1. Ensaios

Os compostos dos Exemplos 208 a 216 são ensaiados para medir a sua capacidade para inibir seletivamente a

proliferação celular de células 32D expressando BCR-Abl (32D-p210) comparando com células 32D progenitoras. Os compostos inibindo seletivamente a proliferação destas células transformadas BCR-Abl são testados à atividade antiproliferativa em células Ba/F3 expressando quer o tipo selvagem quer as formas mutantes de Bcr-abl. Em aditamento, os compostos são ensaiados para medir a sua capacidade para inibir as cinases FGFR35 (num ensaio de enzima e celular), FLT3, PDGFRβ, trkB, c-SRC, BMX, SGK, Tie2, Lck, JNK2α2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2α e SAPK2β.

Inibição da proliferação dependente de BCR-Abl celular (método de Alto Débito de dados)

A linha celular de murino usada é a linha celular progenitora hemopoiética 32D transformada com BCR-Abl cDNA (32D-p210). Estas células são mantidas em RPMI/soro bovino fetal 10% (RPMI/SBF) suplementado com penicilina 50 μg/mL, estreptomicina 50 μg/mL e L-glutamina 200 mM. As células 32D não transformadas são de modo semelhante mantidas com a adição de 15% de meio condicionado WEHI como fonte de IL3.

50 μL de uma 32D ou suspensão de células 32D-p210 são colocados em microplacas de 384 cavidades (pretas) Greiner a uma densidade de 5000 células por cavidade. 50 nL de composto de teste (1 mM em DMSO, solução de estoque) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como controlo positivo). As células são incubadas durante 72 horas a 37 °C, CO_2 5%. 10 μL de uma solução 60% de Alamar

Blue (Tek diagnostics) é adicionada a cada cavidade e as células são incubadas durante um adicional de 24 horas. A intensidade da fluorescência (excitação em 530 nm, emissão em 580 nm) é quantificada usando o sistema Acquest™ (Molecular Devices).

Inibição da proliferação dependente de BCR-Abl celular

Células 32D-p210 são colocadas em placas TC de 96 cavidades a uma densidade de 15 000 células por cavidade. 50 μL de diluições seriais duplas do composto de teste (C_{max} é 40 μM) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como controlo positivo). Após incubação das células durante 48 horas a 37 °C, CO_2 5%, 15 μL de MTT (Promega) são adicionados a cada cavidade e as células são incubadas durante mais 5 horas. A densidade ótica em 570 nm é quantificada espetrofotometricamente e os valores CI_{50}, a concentração de composto requerida para 50% de inibição, são determinados a partir de uma curva de resposta à dose.

Efeito sobre a distribuição do ciclo celular

Células 32D e 32D-p210 são colocadas em placas TC de 6 cavidades a $2,5 \times 10^6$ células por cavidade em 5 mL de meio e composto de teste a 1 ou 10 μM é adicionado (STI571 é incluído como controlo). As células são em seguida incubadas durante 24 ou 48 horas a 37 °C, CO_2 5%. 2 mL de suspensão celular são lavados com SBF, fixado em EtOH 70% durante 1 hora e tratados com SBF/EDTA/RNase A durante 30

minutos. Iodeto de propídio (Cf = 10 μg/mL) é adicionado e a intensidade da fluorescência é quantificada por citometria de fluxo no sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Os compostos de teste da presente invenção demonstram um efeito apoptótico nas células 32D-p210 mas não induzem apoptose nas células progenitoras 32D.

Efeito sobre a autofosforilação de BCR-Abl celular

A autofosforilação de BCR-Abl é quantificada com ELISA de captura usando um anticorpo de captura específico de c-abl e um anticorpo antifosfotirosina. As células 32D-p210 são colocadas em placas TC de 96 cavidades a 2×10^5 células por cavidade em 50 μL de meio. 50 μL de diluições seriais duplas de compostos de teste (C_{max} é 10 μM) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como controlo positivo). As células são incubadas durante 90 minutos a 37 °C, CO_2 5%. As células são em seguida tratadas durante 1 hora sobre gelo com 150 μL de tampão de lise (Tris 50 mM-HCl, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM e NP-40 1%) contendo inibidores de protease e fosfatase. 50 μL de lisado celular são adicionados a optiplacas de 96 cavidades previamente revestidas com anticorpo específico de anti-abl e bloqueadas. As placas são incubadas durante 4 horas a 4 °C. Após lavagem com tampão TBS-Tween 20, 50 μL de anticorpo antifosfotirosina conjugada fosfatase alcalina são adicionados e a placa é ainda incubada durante a noite a 4 °C. Após lavagem com

tampão TBS-Tween 20, 90 μL de um substrato luminescente são adicionados e a luminescência é quantificada usando o sistema Acquest™ (Molecular Devices). Os compostos de teste da invenção que inibem a proliferação das células expressando BCR-Abl, inibem a autofosforilação celular de BCR-Abl de uma maneira dependente da dose.

Efeito sobre a proliferação de células expressando formas mutantes de Bcr-abl

Os compostos da invenção são testados ao seu efeito antiproliferativo sobre células Ba/F3 expressando quer o tipo selvagem quer as formas mutantes de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confere resistência ou sensibilidade diminuída a STI571. O efeito antiproliferativo destes compostos sobre as células expressando BCR-Abl-mutante e sobre as células não transformadas foi testado a 10, 3,3, 1,1 e 0,37 μM conforme acima descrito (em meio a que falta IL3). Os valores CI_{50} dos compostos com falta de toxicidade sobre as células não transformadas foram determinados a partir das curvas de resposta à dose obtida conforme acima descrito.

FGFR35 (Ensaio Enzimático)

O ensaio de atividade de cinase com FGFR35 (Upstate) purificado é realizado num volume final de 10 μL contendo 0,25 μg/mL de enzima em tampão de cinase (Tris 30 mM-HCl pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, $MnCl_2$ 4,5 mM, Na_3VO_4 15 μM e BSA 50 μg/mL), e substratos (biotina-poli-EY(Glu, Tyr)

5 μg/mL (CIS-US, Inc.) e ATP 3 μM). São feitas soluções: a primeira solução de 5 μL contém a enzima FGFR35 em tampão de cinase foi primeiro dispensada em ProxiPlate® formato 384 (Perkin-Elmer) seguido por adição de 50 nL de compostos dissolvidos em DMSO, em seguida 5 μL da segundo solução contendo o substrato (poli-EY) e ATP em tampão de cinase foram adicionados a cada cavidades. As reações são incubadas à temperatura ambiente durante uma hora, paradas por adição de 10 μL de mistura de deteção HTRF, que contém Tris 30 mM-HCl pH 7,5, KF 0,5 M, ETDA 50 mM, BSA 0,2 mg/mL, estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.) 15 μg/mL e anticorpo antifosfotirosina conjugado de criptato (CIS-US, Inc.) 150 ng/mL. Após uma hora de incubação à temperatura ambiente para permitir a interação estreptavidina-biotina, os sinais florescentes resolvidos no tempo são lidos em Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Os valores CI_{50} são calculados por análise de regressão linear da percentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações (diluição 1:3 desde 50 μM a 0,28 nM). Neste ensaio, os compostos da invenção têm uma CI_{50} no intervalo de 10 nM a 2 μM.

FGFR35 (Ensaio Celular)

Os compostos da invenção são testados à sua capacidade de inibir a proliferação de células FGFR35 Ba/F3-TEL-transformadas, a qual depende da atividade da cinase celular FGFR35. Ba/F3-TEL-FGFR35 são cultivadas até 800 000 células/mL em suspensão, com RPMI 1640 suplementado com soro bovino fetal 10% como meio de cultura. As células

são dispensadas em placa de formato de 384 cavidades a 5000 células/cavidade em 50 μL meio de cultura. Os compostos da invenção são dissolvidos e diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO). Diluições seriais 1:3 de doze pontos são feitas em DMSO para criar gradiente de concentrações variando tipicamente desde 10 mM a 0.05 μM. As células são adicionadas de 50 nL de compostos diluídos e incubadas durante 48 horas em incubador de cultura celular. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), que pode ser usado para monitorizar o ambiente em redução criado por células proliferantes, são adicionados a células na concentração final de 10%. Após quatro horas adicionais de incubação num incubador de cultura celular a 37 °C, os sinais de fluorescência de AlamarBlue® (Excitação em 530 nm, emissão em 580 nm) reduzido são quantificados em Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Os valores CI_{50} são calculados por análise de regressão linear da percentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações.

Upstate KinaseProfiler™ - Ensaio de ligação de filtro radioenzimático

Os Compostos da invenção são avaliados à sua capacidade de inibir os membros individuais de um painel de cinases (uma lista de cinases parcial, não limitante, inclui: Abl, BCR-Abl, BMX, FGFR35, Lck, JNK1, JNK2, CSK, RAF, MKK6 e P38). Os compostos são testados em duplicados a uma concentração final de 10 μM seguindo este protocolo genérico. Notar que a composição de tampão de cinase e os

substratos variam para as diferentes cinases incluídas no painel "Upstate KinaseProfiler™". O tampão de cinase (2,5 μL, 10× - contendo $MnCl_2$ quando requerido), cinase ativa (0,001-0,01 Unidades; 2,5 μL), péptido Poly(Glu4-Tyr) ou específico (5-500 μM ou 0,01 mg/mL) em tampão de cinase e tampão de cinase (50 μM; 5 μL) são misturados num eppendorf sobre gelo. Uma mistura de Mg/ATP (10 μL; $MgCl_2$ 67,5 (ou 33,75) mM, ATP 450 (ou 225) μM e [γ-^{32}P]-ATP 1 μCi/μL (300 °Ci/mmol)) é adicionada e a reação é incubada a cerca de 30 °C durante cerca de 10 minutos. A mistura reacional é corada (20 μL) quadrado de papel 2 cm × 2 cm P81 (fosfocelulose, para substratos de péptido carregados positivamente) ou Whatman N° 1 (para substrato de péptido Poly (Glu4-Tyr)). Os quadrados de ensaio são lavados 4 vezes, durante 5 minutos cada, com ácido fosfórico 0,75% e lavados uma vez com acetona durante 5 minutos. Os quadrados de ensaio são transferidos para um frasco de cintilação, 5 mL de coquetel de cintilação são adicionados e a incorporação (cpm) de ^{32}P no substrato de péptido é quantificada com um contador de cintilação Beckman. A percentagem de inibição é calculada para cada reação.

a) N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-metil-ureido}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (Exemplo 211) tem uma CI_{50} de <0,5 nM, 38 nM, 44 nM, 41 nM, <0,5 nM e <0,5 nM para o tipo selvagem, G250E, E255V, T315I, F317L e M351T Bcr-abl, respetivamente;

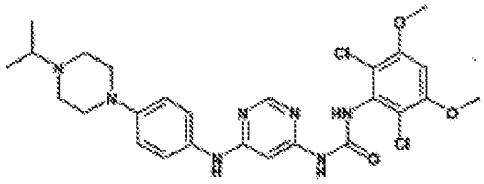
b) N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-(2-morfolin-4-il-etilo)-ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (Exemplo 214) tem uma CI_{50} de 65 nM e 49 nM para a enzima FGFR35 e ensaios celulares, respetivamente, e 14,9 nM e 0,4 nM para Bcr-abl tipo selvagem e PDGFRβ, respetivamente;

c) N-(3-{3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-ureido}-4-metil-fenilo)-3-trifluorometil-benzamida (Exemplo 215) tem uma CI_{50} de 16 nM e 15 nM para a enzima FGFR35 e ensaios celulares, respetivamente, e 10 nM e 2 nM para Bcr-abl tipo selvagem e PDGFRβ, respetivamente;

d) N-(3-{3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-ureido}-4-metil-fenilo)-3-trifluorometil-benzamida (Exemplo 215), numa concentração de 10 μM, inibe as seguintes cinases pela percentagem mostrada entre parêntesis (por exemplo, 100% significa inibição completa, 0% significa nenhuma inibição): Abl tipo selvagem (99%), c-RAF (99%), CSK (97%), c-SRC (100%), FGFR35 (99%), JNK2α2 (93%), lck (100%), MKK6 (88%), p70S6K (81%), ROS (95%), SAPK2α (99%), SAPK2β (99%), Tie2 (100%) e TrkB (99%). É entendido que os exemplos e incorporações aqui descritos são apenas para propósitos ilustrativos e que várias modificações ou mudanças à sua luz serão sugeridas às pessoas peritas na técnica e são para serem incluídas dentro do espírito, âmbito e previsão deste pedido.

EXEMPLO 217:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-isopropil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 160 mas usando N-[4-(4--isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (385 mg, 1,23 mmol, 1 eq), e agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 70 °C. O composto mencionado em título: ESI-MS: 560,0/562,0 $[MH]^+$; t_R= 3,17 min (pureza: 98%, gradiente J); TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH + 1% NH_3(*aq*), 95:5).

A. N-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 4-(4--isopropil-piperazin-1-il)-fenilamina (400 mg, 1,83 mmol, 1 eq), 6-cloro-pirimidin-4-il)-amina (1,3 eq), e agitando a mistura reacional a 150 °C durante 18 h. A purificação do produto cru por trituração em éter dietílico produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 313,2 $[MH]^+$; t_R= 1,00 min (gradiente J).

B. 4-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-anilina

Uma suspensão de 1-isopropil-4-(4-nitro-fenil)--piperazina (5,18 g, 20,80 mmol) e paládio (5%) em carbono

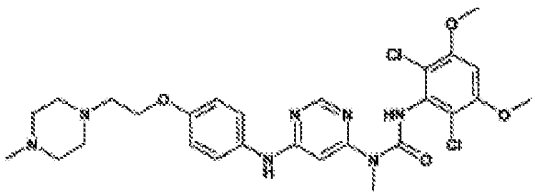
(0,5 g) em MeOH (100 mL) é agitada durante 2,7 h à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional é filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido violeta: ESI-MS: 220,1 $[MH]^+$; t_R= 0,95 min (gradiente J).

C. 1-Isopropil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

Uma mistura de 1-bromo-4-nitrobenzeno (6 g, 29,7 mmol) e 1--etilpiperazina (7,6 mL, 59,4 mmol, 2 eq) é aquecida até 80 °C durante 15 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH , 95:5) produz 5,18 g do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo: ESI-MS: 250,1 $[MH]^+$; t_R= 2,57 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH , 95:5).

EXEMPLO 218:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-(6-{4-[2-(4--metil-piperazin-1-il)-etoxi1-fenilamino}-pirimidin-4-il)--ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-{4-[2-(4--metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina

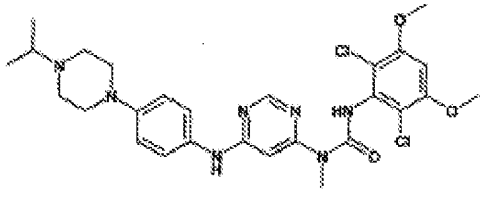
(227 mg, 1,23 mmol, 1 eq), e agitando a mistura reacional durante 18 h a 70 °C. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 589,9/591,9 $[MH]^+$; t_R= 3,11 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-Metil-N'-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]--fenil}-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 160A mas usando 4-[2-(4-metil--piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamina (500 mg, 2,13 mmol, 1 eq), (6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-amina e agitando a mistura reacional a 150 °C durante 20 h. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1) seguido por trituração em éter dietílico produz 250 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 343,2 $[MH]^+$; t_R= 1,00 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,23 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

EXEMPLO 219:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-isopropil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metil-ureia



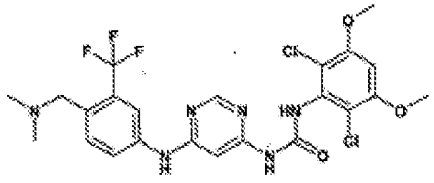
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-[4-(4--isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6--diamina (1,71 g, 5,25 mmol, 1 eq) e submetendo a mistura reacional durante 45 min a refluxo. A purificação do produto cru por trituração em MeOH seguido por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 97:3) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 573,9/575,9 $[MH]^+$; t_R= 3,65 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 97:3).

A. N-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil}-N'--metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 4-(4--isopropilpiperazin-1-il)-anilina (Exemplo 217B) (2,6 g, 11,9 mmol). A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 93:7) produz 1,71 g do composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 327,2 $[MH]^+$; t_R= 1,30 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,26 (DCM/MeOH, 93:7).

EXEMPLO 220:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilamino-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-ureia



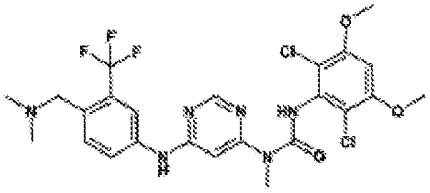
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-(4--dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4,6--diamina (250 mg, 0,80 mmol, 1 eq), 2 eq de isocianato, e submetendo a mistura reacional durante 30 min em refluxo. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 558,9/560,9 $[MH]^+$; t_R= 3,69 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5).

A. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 4-dimetil--aminometil-3-trifluorometil-fenilamina (300 mg, 1,46 mmol) e 6-cloro-pirimidin-4-il)-amina (1,3 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 93:7) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 312,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH, 93:7).

EXEMPLO 221:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(4-dimetilamino--metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil--ureia



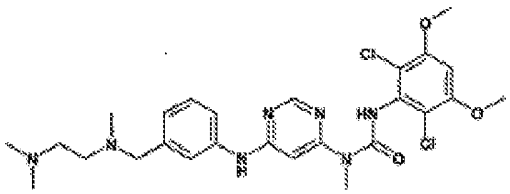
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-(4-dimetil--aminometil-3-trifluorometil-fenil)-N'-metil-pirimidina--4,6-diamina (200 mg, 0,62 mmol, 1 eq), e submetendo a mistura reacional durante 1 h em refluxo. A purificação do produto cru por trituração em MeOH seguido por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 572,8/574,8 $[MH]^+$; t_R= 4,14 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)--N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 4-dimetil--aminometil-3-trifluorometil-fenilamina (300 mg, 1,46 mmol) e 1,3 eq de 6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH, 93:7) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 326,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,27 (DCM/MeOH, 93:7).

EXEMPLO 222:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-{[(2--dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-(3-{[(2--dimetilamino-etilo)-metil-amino]-metil}-fenil)-pirimidina--4,6-diamina (250 mg, 0,80 mmol, 1 eq), 1,5 eq de isocinaze, e submetendo a mistura reacional durante 6 h em refluxo. A purificação do produto cru por MPLC (por gel de sílica) (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5) seguido por trituração em éter dietílico produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 561,9/563,9 $[MH]^+$; t_R= 3,24 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

A. N-(3-{[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}--fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando N-(3-amino--benzil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (500 mg, 2,41 mmol), 1,1 eq de 6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina, e agitando a mistura reacional durante 17,5 h. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido bege: ESI-MS: 315,2 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

B. N-(3-Amino-benzil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2--diamina

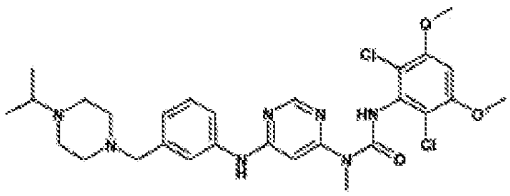
Uma suspensão de N,N',N'-trimetil-N'-(3-nitro--benzil)-etano-1,2-diamina (4,5 g, 18,96 mmol) e níquel de Raney (1,2 g) em MeOH (100 mL) é agitada durante 2 h à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional é filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada para produzir o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo: ESI-MS: 208,2.

C. N,N',N'-Trimetil-N'-(3-nitro-benzil)-etano-1,2--diamina

Uma mistura de cloreto de 3-nitrobenzilo (4,5 g, 26,23 mmol), N,N,N-trimetiletilenodiamina (4,1 mL, 31,47 mmol, 1,2 eq), carbonato de potássio (7,3 g, 52,46, 2 eq), e acetona (90 mL) é agitada durante 19 h a 80 °C. A mistura reacional é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, filtrada e concentrada. A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1) produz o composto mencionado em título na forma de um óleo castanho: ESI-MS: 238,1 $[MH]^+$; t_R= 1,10 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + $NH_3(aq)$ 1%, 9:1).

EXEMPLO 223:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(4-isopropil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil--ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-[3-(4--isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'-metil-pirimidina--4,6-diamina (250 mg, 0,73 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) seguido por trituração em éter dietílico produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 587,9/589,9 $[MH]^+$; t_R= 3,35 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

A. N-[3-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-N'--metil-pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 143A mas usando 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (500 mg, 2,14 mmol, 1 eq) e agitando a mistura reacional durante 17,5 h a 150 °C. A purificação do produto cru por MPLC (gel de sílica) (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo claro: TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

B. 3-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

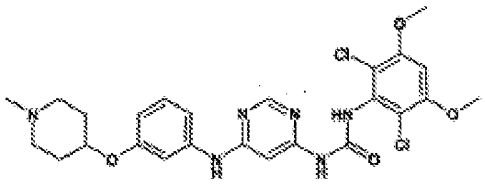
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149B: ESI-MS: 234,1 $[MH]^+$; t_R= 0,95 min (gradiente J).

C. 1-Isopropil-4-(3-nitro-benzil)-piperazina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 222C: ESI-MS: 264,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,35 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

EXEMPLO 224:

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 160 mas usando N-[3-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (205 mg, 0,69 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) seguido por trituração em MeOH produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 546,9/548,9 $[MH]^+$; t_R= 3,14 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-[3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 160A mas usando 3-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamina (500 mg, 2,43 mmol, 1 eq) e

agitando a mistura reacional durante 20 h a 100 °C. A trituração do produto cru em EE produz o composto mencionado em título na forma de um sólido vermelho: ESI-MS: 300,2 $[MH]^+$; t_R= 0,85 min (gradiente J).

B. 3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

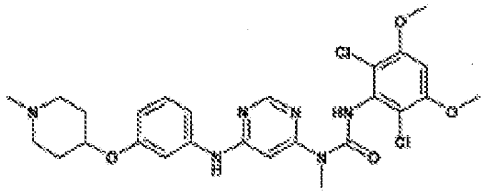
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 217B: ESI-MS: 207,1 $[MH]^+$.

C. 1-Metil-4-(3-nitro-fenoxi)-piperidina

Uma mistura de 4-fluoro-nitrobenzeno (10 g, 71,0 mmol), 4-hidroxi-1-metil-piperidina (16,6 mL, 141,8 mmol, 2 eq), brometo de tetrabutilamónio (4,6 g, 14,2 mmol, 0,2 eq), tolueno (50 mL) e uma solução aquosa 25% de hidróxido de potássio (50 mL) é agitada durante 15 h a 60 °C. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e vertida sobre gelo/água. A suspensão resultante é filtrada e o filtrado é extraído com EE. A fase orgânica é lavada com HCl 0,5 N, água salgada, em seguida seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada para produzir 6 g do composto mencionado em título. A camada aquosa é tornada neutra por adição de bicarbonato de sódio e extraída com EE. A fase orgânica é lavada com água salgada, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada para produzir um adicional de 10 g do composto mencionado em título: ESI-MS: 237,0 $[MH]^+$; t_R= 2,61 min (pureza: 90%, gradiente J).

EXEMPLO 225:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-{6-[3-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia



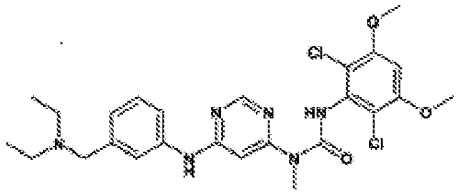
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-metil-N'-[3--(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (130 mg, 0,41 mmol, 1 eq). A purificação do produto cru por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5) seguida por trituração em MeOH produz o composto mencionado em título na forma de um sólido branco: ESI-MS: 561,0/563,0 $[MH]^+$; t_R= 3,66 min (pureza: 97%, gradiente J).

A. N-Metil-N'-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]--pirimidina-4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 160A mas usando 3-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamina (Exemplo 224B). O composto mencionado em título na forma de um sólido vermelho: ESI-MS: 314,2 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

EXEMPLO 226:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3--dietilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia



O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144 mas usando N-(3--dietilaminometil-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (128 mg, 0,45 mmol, 1 eq). O composto mencionado em título: ESI-MS: 533,0/535,0 $[MH]^+$; t_R= 3,94 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,37 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 92:8).

A. N-(3-Dietilaminometil-fenil)-N'-metil-pirimidina--4,6-diamina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 144A mas usando 3-dietilamino-metil-fenilamina. O composto mencionado em título: ESI-MS: 286,1 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 9:1).

B. 3-Dietilaminometil-fenilamina

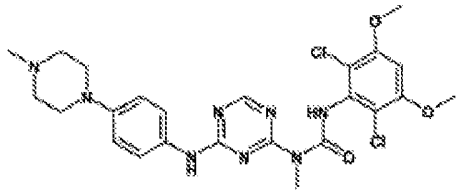
O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149B mas usando dietil-(3--nitrobenzil)-amina. O composto mencionado em título contém 30% de 3-metil-anilina e é usada na forma de um material impuro cru.

C. Dietil-(3-nitrobenzil)-amina

O composto mencionado em título é preparado conforme descrito no Exemplo 149C mas usando dietilamina. O composto mencionado em título: t_R= 1,83 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,38 (DCM/MeOH, 9:1).

EXEMPLO 227:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{4-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-[1,3,5]triazin-2-il}--ureia



A uma solução de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-anilina (124 mg , 0,56 mmol; Preparação 2) em 2 mL de dioxano sob uma atmosfera de azoto, é adicionado fosgénio (0,52 mL 20% em tolueno, 0,98 mmol). A mistura é agitada durante 70 min a 100 °C, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo, produzindo isocianato de 2,6-dicloro--3,5-dimetoxifenilo.

O sólido resultante é adicionado em porções a uma solução em ebulição de N-metil-N'-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (140 mg, 0,47 mmol) em 8 mL de tolueno durante 20 min. Após 3 h, outros 2 eq de isocianato de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo são adicionados e a agitação é continuada durante um total de 5 h. Em seguida a mistura reacional é diluída com DCM e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A camada aquosa é separada e

extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (Na_2SO_4) e concentradas. A cromatografia em coluna (SiO_2; DCM/MeOH/NH_3(*aq*) 97:3:0,2) dá o composto mencionado em título: ESI-MS: 547/549 $[MH]^+$; t_R= 3,5 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,40 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-Metil-N'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]--[1,3,5]triazina-2,4-diamina

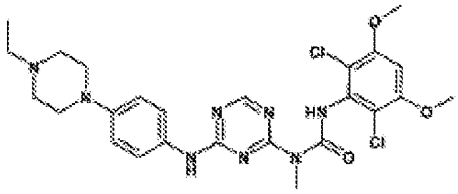
Uma solução de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)--metil-amina (290 mg, 2,00 mmol) e 4-(4-metilpiperazin-1--il)-anilina (570 mg, 3,0 mmol) em EtOH (20 mL) e N-etil--diisopropilamina (530 µL, 3,1 mmol) é aquecida até 80 °C durante 2 h sob uma atmosfera de azoto. A mistura reacional é concentrada e o resíduo redissolvido em EE e água. A fase aquosa é separada é extraída duas vezes com EE, a camada orgânica é lavada com água e água salgada, seca (Na_2SO_4) e concentrada. A cromatografia em coluna (SiO_2; DCM/MeOH/ NH_3(*aq*) 95:5:0,2) dá o composto mencionado em título: TLC: R_f = 0,07 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

B. (4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amina

A uma solução arrefecida em gelo de 2,4-dicloro--[1,3,5]triazina (2,25 g, 15 mmol; WO 2004/072063, Expl. 9) em 20 mL de THF, $MeNH_2$ (15 mL de solução 2 M em THF) é adicionada. Após 1 h, a mistura é diluída com 15 mL de água e concentrada parcialmente em vácuo. O composto mencionado em título precipitado pode ser separado por filtração, lavado com gelo-água e seco: ESI-MS: 143 [M-H].

EXEMPLO 228:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{4-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il)-ureia



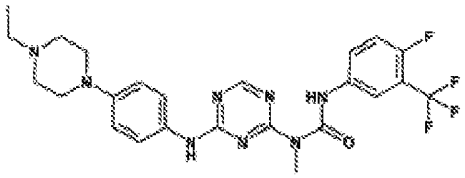
A uma solução de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-anilina (133 mg , 0,60 mmol; Preparação 2) em 2 mL de dioxano sob uma atmosfera de azoto, é adicionado fosgénio (0,54 mL 20% em tolueno, 1,0 mmol). A mistura é agitada durante 60 min a 100 °C, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo, produzindo isocianato de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo. O sólido resultante é adicionado em porções a uma solução em ebulição de N-metil-N'-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (156 mg, 0,50 mmol) em 7 mL de tolueno durante 15 min. Após 5 h, a mistura reacional é diluída com DCM e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A camada aquosa é separada e extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (Na_2SO_4) e concentradas. A cromatografia em coluna (SiO_2; DCM/MeOH/NH_3(*aq*) 95:5:0,2) dá o composto mencionado em título: ESI-MS: 561/563 $[MH]^+$; t_R= 3,6 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,4 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

A. N-Metil-N'-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]--[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Uma mistura de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)--metil-amina (290 mg, 2,00 mmol), NaI (28 mg) e 4-(4-etil-piperazin-1-il)-anilina (410 mg, 2,0 mmol) em EtOH (20 mL) e N-etil-diisopropilamina (350 µL, 2,0 mmol) é aquecida até 80 °C durante 3 h sob uma atmosfera de azoto. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada parcialmente em vácuo e diluída com hexano a 0 °C. O precipitado é separado por filtração, lavado com Et_2O e redissolvido em EE e água. A fase aquosa separada é extraída duas vezes com EE, a camada orgânica lavada com água e água salgada, seca (Na_2SO_4) e concentrada, produzindo o composto mencionado em título: ESI-MS: 314 $[MH]^+$; TLC: R, = 0,10 (DCM/MeOH 9:1).

EXEMPLO 229:

3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1-{4-[4-(4--etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il)--ureia

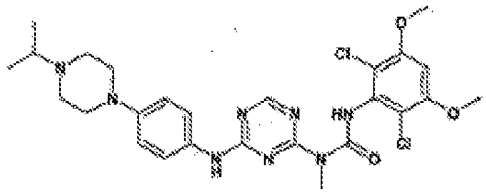


A uma solução de N-metil-N'-[4-(4-etil-piperazin--1-il)-fenil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (24 mg, 0,077 mmol) em 1,5 mL de THF e 2,5 mL de tolueno, isocianato de 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo (25 µL, 0,17 mmol) é adicionado e a mistura é agitada durante 5 h a 100 °C. A

manipulação de modo análogo ao descrito no Exemplo 171 dá o composto mencionado em título: ESI-MS: 519 $[MH]^+$; t_R= 4,3 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0,43 (DCM/MeOH 9).

EXEMPLO 230:

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{4-[4-(4--isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2--il}-ureia



Como descrito no Exemplo 230, 2,6-dicloro-3,5--dimetoxi-anilina (133 mg, 0,60 mmol; Preparação 2) e N--metil-N'-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (163 mg, 0,50 mmol) são convertidos ao composto mencionado em título: ESI-MS: 575/577 $[MH]^+$; t_R= 3,7 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,32 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

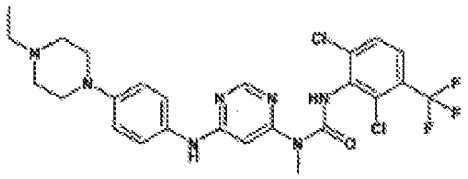
A. N-Metil-N'-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)--fenil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Uma mistura de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)--metil-amina (290 mg, 2,00 mmol), NaI (28 mg) e 4-(4--propilpiperazin-1-il)-anilina (500 mg, 2,0 mmol) em EtOH (20 mL) e N-etil-diisopropilamina (350 µL, 2,0 mmol) é aquecida até 80 °C durante 3 h sob uma atmosfera de azoto. A manipulação conforme descrita no Exemplo 228A dá o

composto mencionado em título: ESI-MS: 328 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH, 9:1).

EXEMPLO 231:

3-(2,6-Dicloro-3-trifluorometil-fenil)-1-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia



A uma solução de 2,6-dicloro-3-trifluorometil--anilina (138 mg , 0,60 mmol) em 2 mL de dioxano sob uma atmosfera de azoto, é adicionado fosgénio (0,54 mL 20% em tolueno, 1,0 mmol). A mistura é agitada durante 2 h a 100 °C, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo, produzindo isocianato de 2,6-dicloro-3-trifluoro-metil-fenilo. Este óleo é redissolvido em 2 mL de tolueno e adicionado em porções a uma solução em ebulição de N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (156 mg, 0,50 mmol; Exemplo 145A) em 6 mL de tolueno durante 10 min. Após 1,5 h, outros 2 eq de isocianato de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenilo são adicionados e a agitação é continuada durante um total de 2 h. Em seguida a mistura reacional é diluída com DCM e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A camada aquosa é separada e extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (Na_2SO_4) e concentradas. A cromato-grafia em coluna (SiO_2; CH_2Cl_2/MeOH/NH_3(*aq*) 95:5:0,5) dá o composto mencionado em título: ESI-MS: 568/570 $[MH]^+$; t_R=

4,1 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,3 (DCM/MeOH + NH_3(*aq*) 1%, 95:5).

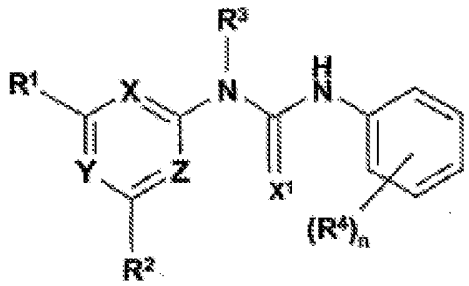
A. 2,6-Dicloro-3-trifluorometil-anilina

A hidrogenação de 2,4-dicloro-3-nitro-benzotrifluoreto (5,0 g, 19,2 mmol; ABCR, Karlsruhe/Alemanha) em 100 mL de MeOH na presença de 1 g de níquel de Raney, filtração e concentração do filtrado dá o composto mencionado em título: TLC: R_f = 0,67 (EE).

Lisboa, 18 de Outubro de 2011

REIVINDICAÇÕES

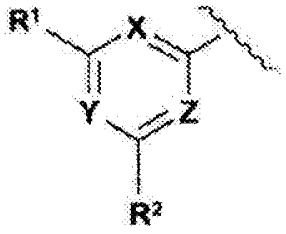
1. Um composto de Fórmula (I):



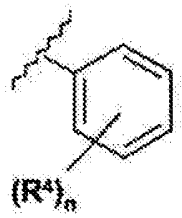
(I)

onde

os seguintes fragmentos referidos daqui em diante como o "anel do lado esquerdo" e o "anel do lado direito", respetivamente:

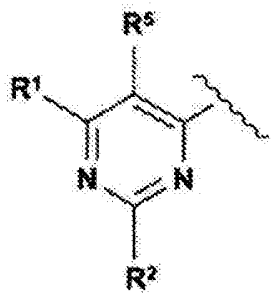


o anel do lado esquerdo



o anel do lado direito

em que X é C-R^5, e Y e Z são ambos N, pelo que o anel do lado esquerdo tem a estrutura de fragmento (A):



Fragmento (A)

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

X^1 é oxigénio,

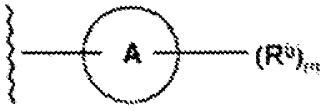
em que R^1 é da fórmula R^3-NR^a- em que R^a é hidrogénio, hidroxi, hidrocarbiloxi ou hidrocarbilo, em que hidrocarbilo tem desde 1 até 5 átomos de carbono, é facultativamente interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e é não substituído ou substituído por hidroxi, halo, amino ou mono ou dialquil(C_1-C_4)-amino, alcanoílo tendo 4 átomos em cadeia, trifluorometilo, ciano, azo ou nitro;

e R^2 é selecionado de entre

(i) alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono,

(ii) alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono substituído por um ou mais halogéneos e/ou um ou dois grupos funcionais selecionados de entre hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo ou nitro, os quais grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo e ciano são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alquilo lineares ou ramificados tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

(iii) um grupo da fórmula



onde:

o anel A representa um anel carbocíclico ou heterocíclico de 6 membros;

m é 0, 1 ou 2;

o ou cada R^b é independentemente selecionado de entre $-L^2-NR^cR^d$; $-L^2$-ANEL onde ANEL é um anel mono ou bicíclico facultativamente substituído conforme definido abaixo; halogéneo; hidroxi; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo tendo 4 átomos em cadeia; aciloxi tendo 4 átomos em cadeia; carboxi; sulfo; sulfamoílo; carbamoílo; ciano; azo; ou nitro; e alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono facultativamente substituídos por um ou mais halogéneos e/ou um ou dois grupos funcionais selecionados de entre hidroxi, hidroxi protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo tendo 4 átomos em cadeia, aciloxi tendo 4 átomos em cadeia, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo ou nitro; todos os quais grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo e ciano são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alifáticos C_1-C_7,

em que L^2 é uma ligação direta; um encadeamento

selecionado de entre -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-, -NR^aC(O)-; -C(O)-NR^a; -OC(O)-NR^a; ciclopropilo e -NR^a-; ou um grupo alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono facultativamente interrompido e/ou terminado numa única extremidade ou em ambas as extremidades por um encadeamento referido;

e em que R^c e R^d são cada um independentemente seleccionados de entre hidrogénio e alquilo linear ou ramificado tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono facultativamente substituído por um ou mais halogéneos, por um anel heterocíclico ou carbocíclico de 5 ou 6 membros, e/ou um ou dois hidroxi, hidroxi protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo tendo 4 átomos em cadeia, aciloxi tendo 4 átomos em cadeia, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo, ou nitro, os quais grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo e ciano são por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou mais grupos alifáticos C_1-C_7,

ou R^c e R^d em conjunto com o seu átomo de azoto adjunto formam um anel de 5 ou 6 membros facultativamente substituído conforme descrito abaixo,

sendo os referidos aneis facultativamente substituídos independentemente uns dos outros substituídos por 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados de entre halogéneo; hidroxi; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino;

hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo tendo 4 átomos em cadeia; aciloxi tendo 4 átomos em cadeia; carboxi; sulfo; sulfamoílo; carbamoílo; ciano; azo; nitro; grupo alifático C_1-C_7 facultativamente substituído por um ou mais halogéneos e/ou um ou dois grupos funcionais selecionados de entre hidroxi, hidroxi protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo tendo 4 átomos em cadeia, aciloxi tendo 4 átomos em cadeia, carboxi, sulfo, sulfamoílo, carbamoílo, ciano, azo ou nitro; todos os anteriormente mencionados grupos hidroxi, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoílo e carbamoílo sendo por sua vez facultativamente substituídos em pelo menos um heteroátomo por um ou, onde possível, mais grupos alifáticos C_1-C_7;

R^2 é H, halo, alquilo, alquilo interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e ligado ao anel do lado esquerdo por um encadeamento referido, trifluorometilo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino; qualquer porção alquilo (interrompida ou não) tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R^3 é H, um alquilo C_1-C_4 de cadeia linear ou ramificada ou um alquilo C_1-C_4 de cadeia linear ou ramificada substituído por um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros;

R^4 é selecionado de entre hidroxi, hidroxi protegido, alcoxi, alquilo, trifluorometilo e halo, em que alquilo e a

parte alquilo do alcoxi são de cadeia linear ou ramificada e têm 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ;

R^5 é H, halo, alquilo interrompido por um encadeamento -O- ou -NH- e/ou ligado ao anel do lado esquerdo por um encadeamento referido, trifluorometilo, hidroxi, amino, mono ou dialquilamino; qualquer porção alquilo (interrompida ou não) tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono,

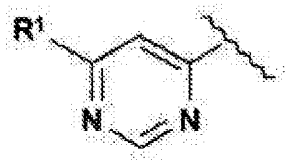
ou seus sais, hidratos, solvatos, ésteres, N-óxidos, derivados protegidos, estereoisómeros individuais e mistura de estereoisómeros.

2. O composto de acordo com reivindicação 1 em que R^5 é H ou halo.

3. O composto de acordo com reivindicação 2 em que R^5 é H.

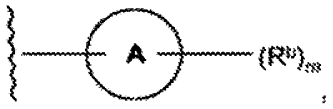
4. O composto de acordo com a reivindicação anterior em que, independentemente da identidade R^5, R^2 é uma porção referida em relação a R^5 em qualquer das reivindicações 2 ou 3.

5. O composto de acordo com a reivindicação 1 em que o anel do lado esquerdo tem a estrutura do Fragmento (B):



Fragmento (B)

6. O composto de acordo com qualquer reivindicação precedente em que R^z é da fórmula



7. O composto de acordo com a reivindicação 6 o qual é $-L^2-NR^cR^d$ ou $-L^2$-ANEL, em que L^2 é uma ligação direta, alquilo linear, anel A adjacente terminado por alquilo linear por um encadeamento referido da reivindicação 1, ou é um encadeamento referido.

8. O composto de acordo com a reivindicação 7 em que o referido encadeamento é -O-.

9. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 8 em que o anel A é fenilo, ciclo-hexenilo ou ciclo-hexilo.

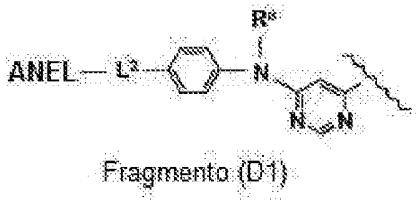
10. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 9 em que existe um único grupo R^b o qual é selecionado de entre $-L^2-NR^cR^d$ e $-L^2$-ANEL e existem 0, 1 ou 2 substituintes adicionais os quais são selecionados de entre halogéneo, alquilo, alcoxi, hidroxi, amino e trifluorometilo, em que alquilo e a parte alquilo de alcoxi têm 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

11. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10 em que m é 1.

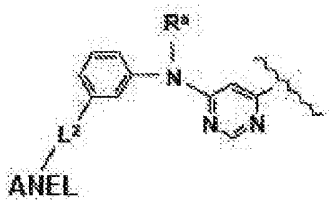
12. O composto de acordo com a reivindicação 11 em que o anel A é fenilo ou ciclo-hexilo e R^b é selecionados de entre $-L^2-NR^cR^d$ e $-L^2$-ANEL.

13. O composto de acordo com a reivindicação 12 em que o substituinte está na posição 3 ou posição 4 do anel A.

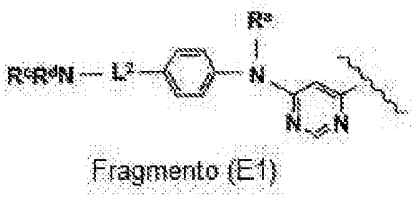
14. O composto de acordo com a reivindicação 1 em que o anel do lado esquerdo tem uma estrutura correspondente aos Fragmento (D1), (D2), (E1) ou (E2):



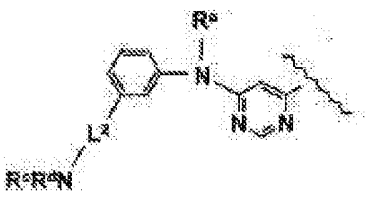
Fragmento (D1)



Fragmento (D2)



Fragmento (E1)



Fragmento (E2)

15. O composto de acordo com a reivindicação 14 em que R^a é H.

16. O composto de acordo com a reivindicação 14 ou reivindicação 15 em que o anel fenilo dos referidos Fragmentos tem 1, 2, 3 ou 4 outros substituintes, selecionados de entre halogéneo, metilo, metoxi e trifluorometilo.

17. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16 em que ANEL é um heterociclo saturado que contém um azoto no anel.

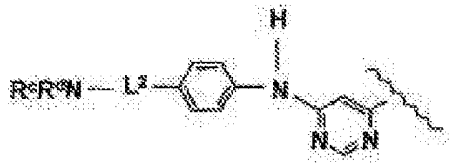
18. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 14 a 16 o qual contém uma porção NR^cR^d e em que R^c e R^d são iguais ou diferente e selecionados de entre alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

19. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 14 a 16 o qual contém uma porção NR^cR^d e em que R^c e R^d em conjunto com o azoto adjunto formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, facultativamente substituído por 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados de entre alquilo C_1, C_2, C_3 ou C_4 de cadeia linear ou ramificada halogéneo e alcoxi C_1, C_2, C_3 ou C_4, em que alquilo e a parte alquilo de alcoxi são não substituídos ou substituídos por halogéneo.

20. O composto de acordo com a reivindicação 19 em que o heterociclo é saturado.

21. O composto de acordo com a reivindicação 20 em que $L^2NR^cR^d$ é selecionado de entre -Pip, -Morph, $-OCH_2Pip$, $-OCH_2Morph$, $-OCH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2Morph$, $-OCH_2CH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2CH_2Morph$, $-CH_2Pip$, $-CH_2Morph$, $-CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2Morph$, $-CH_2CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2CH_2Morph$, -C(O)Pip e -C(O)Morph, onde "Pip" representa piperazina e "Morph" morfolina, sendo piperazina facultativamente N-substituída por alquilo C_1, C_2, C_3 ou C_4 de cadeia linear ou ramificada.

22. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 14 a 21 em que o anel do lado esquerdo tem a estrutura do seguinte Fragmento (F):



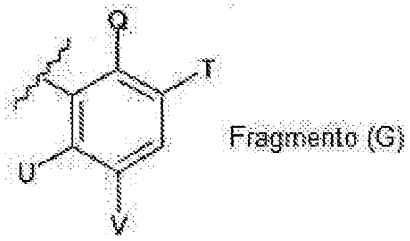
Fragmento (F)

23. O composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes em que n é 1, 2, 3 ou 4.

24. O composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes em que R^4 é selecionados de entre hidroxi, hidroxi protegido, alcoxi, alquilo, trifluorometilo e halo, em que alquilo e a parte alquilo de alcoxi são de cadeia ramificada ou linear e têm 1, 2, 3, ou 4 átomos de carbono.

25. O composto de acordo com a reivindicação 24 em que R^4 é selecionados de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo.

26. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 22 em que o anel do lado direito corresponde ao Fragmento (G):



Fragmento (G)

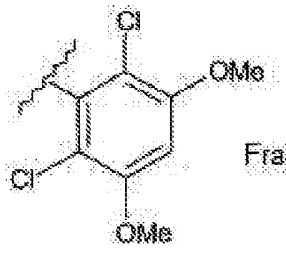
onde:

Q é selecionado de entre F e Cl;

U é selecionado de entre H, F, Cl, metilo, trifluorometilo e metoxi;

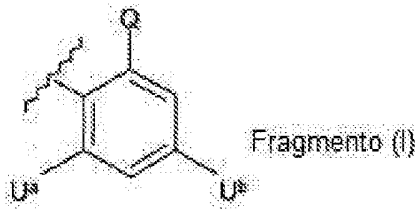
T e V são iguais ou diferente e selecionados de entre H, metilo, trifluorometilo e metoxi.

27. O composto de acordo com a reivindicação 26 em que o anel do lado direito é o Fragmento (H):



Fragmento (H)

28. O composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 22 em que o anel do lado direito corresponde ao Fragmento (I):

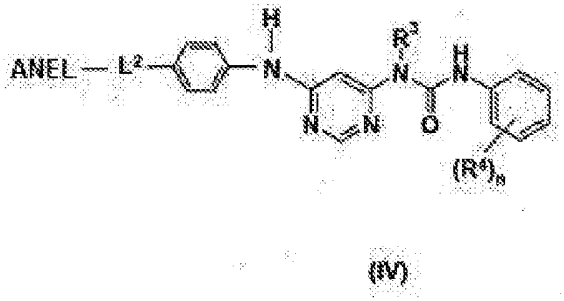


onde:

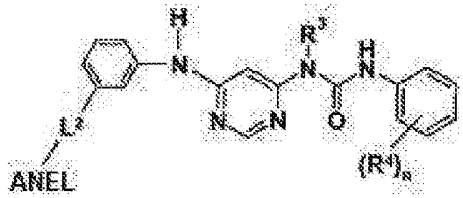
Q é selecionados de entre F e Cl;

U^a e U^b são cada um independentemente selecionados de entre H, F, Cl, metilo, trifluorometilo e metoxi.

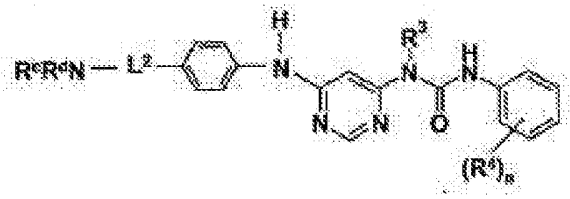
29. O composto de acordo com a reivindicação 1 o qual é selecionado de entre as seguintes fórmulas (IV), (V), (VI) e (VII):



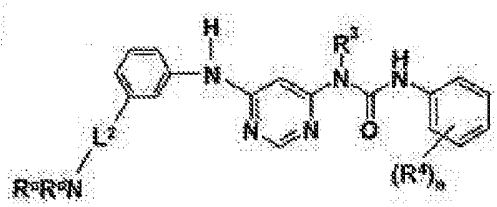
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

onde

$L^2NR^cR^d$ é em particular -Pip, -Morph, $-OCH_2Pip$, $-OCH_2Morph$, $-OCH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2Morph$, $-OCH_2CH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2CH_2Morph$, $-CH_2Pip$, $-CH_2Morph$, $-CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2Morph$, $-CH_2CH_2CH_2Pip$ e $-CH_2CH_2CH_2Morph$, ou é -C(O)Pip ou -C(O)Morph onde "Morph" representa morfolina facultativamente substituída por alquilo C_1-C_4 e "Pip" representa piperazina facultativamente substituída por alquilo C_1-C_4;

L^2ANEL é -ANEL, $-OCH_2ANEL$, $-OCH_2CH_2ANEL$, $-OCH_2CH_2CH_2ANEL$, $-CH_2ANEL$, $-CH_2CH_2ANEL$, $-CH_2CH_2CH_2ANEL$, e, ou é -C(O)ANEL, onde ANEL é um heterociclo facultativamente substituído por alquilo C_1-C_4 ou haloalquilo C_1-C_4 e selecionado de entre pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina;

R^3 é H;

R^4 é selecionado de entre Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi e trifluorometilo;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

30. Um composto selecionado de entre:

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-
-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-
-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3-Metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-
-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3-Metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-
-pirimidin-4-il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureia;

1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-
-pirimidin-4-il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureia;

1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-
-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-piritnidin-4-il}-ureia;

1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(5-Metoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(5-Metoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin--1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1--il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-morfolin-4--il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-metilamino--pirimidin-4-il)-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-fenilamino--pirimidin-4-il)-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-3-{6-[3-(4--metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(2--dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4--il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-morfolin-4--il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,3-Dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-(6--fenilamino-pirimidin-4-il)-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-{3-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino}-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4--metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}--ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-tiofen-2--ilmetil-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)-ureia;

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(6-fenilamino--pirimidin-4-il)-1-(2-piridin-2-il-etil)-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4--metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}--ureia;

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3--ilmetil)-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4--metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}--ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-(6-isopropilamino--pirimidin-4-il)-ureia;

Éster de 4-{6-[3-(2,6-dicloro-fenil)-ureido]--pirimidin-4-ilamino}-ciclo-hexilo do ácido (2,6-dicloro--fenil)-carbâmico;

1-(6-Isopropilamino-pirimidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro--fenil)-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-(6-isopropilamino-pirimidin-4--il)-ureia;

1-{6-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(1-metil-piperidin--4-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4--ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia;

1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]--pirimidin-4-il}-3-(2,4,5-tricloro-fenil)-ureia;

1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1--il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,3-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-ureia;

1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-ureia;

1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia;

1-{6-[(*trans*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclo-hexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia;

1-[6-((*trans*)-4-Hidroxi-ciclo-hexilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-ureia;

1-{6-[(*trans*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclo-hexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-ureia;

1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-[6-((*trans*)-4-hidroxi-ciclo-hexilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-{6-[(*trans*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclo-hexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,6-dicloro-fenil)-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-((*trans*)-4-hidroxi-ciclo--hexilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il--propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-[6-(4-Dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3--(2,6-difluoro-fenil)-ureia;

1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-[6-(3-dimetilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-dietilamino-fenilamino)--pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-morfolin-4-il--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-[6-(4-morfolin-4-il--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(4-dietilamino-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-{6-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(6-metoxi-piridin-3--ilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-1-[6-(3-trifluorometil--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-[6-(3-Ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6--dicloro-fenil)-1-metil-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(4-fluoro-fenilamino)--pirimidin-4-il]-ureia;

1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(4--metoxi-fenil)-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-1-[6-(4-morfolin-4-il--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-[6-(3-dimetilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(3-dimetilamino--fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-3--(3-trifluoro-metil-fenil)-ureia;

3-(3-Cloro-fenil)-1-[6-(4-fluoro-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-fenil)-1-[6-(4-fluoro-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6--dicloro-fenil)-1-metil-ureia;

Sal bis-hidrocloreto de 1-(2-cloro-fenil)-3-{6-[4-(3--morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6--dimetil-fenil)-1-metil-ureia;

3-(2-Cloro-fenil)-1-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin--4-il]-ureia;

1-(2-Bromo-fenil)-3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin--4-il]-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2-fluoro--fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(3-metoxi--fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,5--dimetoxi-fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2--trifluorometil-fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(5-metoxi--2-metil-fenil)-ureia;

1-(3-Cloro-fenil)-3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin--4-il]-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(3,4,5--trimetoxi-fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6--dicloro-fenil)-ureia;

1-(4-Cloro-fenil)-3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin--4-il]-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(3,5--dimetoxi-fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6--dimetil-fenil)-ureia;

1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-fenil--ureia;

1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)--fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4--metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-dimetil--aminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-(6-{4-[3--(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenilamino}-pirimidin-4--il)-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(3-dimetil--amino-propil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(2--pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil--ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil--ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-dimetil--aminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-etil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(2-dietil--amino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(2,6-dimetil--piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-[6-(6--trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2--pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(2--pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(3--dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-{4-[2-(4-metil--piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il)-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilami-nometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(4-iso-propil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1--metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-{[(2--dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-iso-propil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil--ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-{6-[4-(1--metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-{6-[4-(1--metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(4-dimetil--aminometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1--metil-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamino]--pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil--piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamino]--pirimidin-4-il}-1-metil-ureia;

1-(5-Amino-2-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-iso-propil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-(6-{4-[2--(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4--il)-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4--isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1--metil-ureia;

1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilami-nometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(4-dimetilami-nometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-{[(2--dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-fenilamino)--pirimidin-4-il]-1-metil-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[3-(4--isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4--il}-1-metil-ureia;

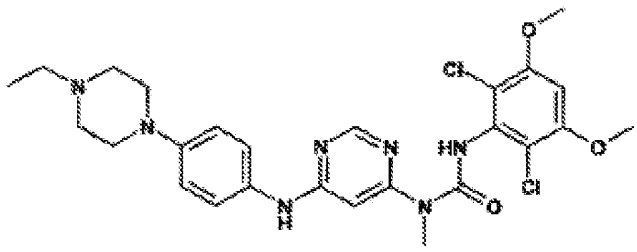
1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(1-metil--piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-{6-[3-(1--metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia;

3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(3-dietil--aminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-ureia; e

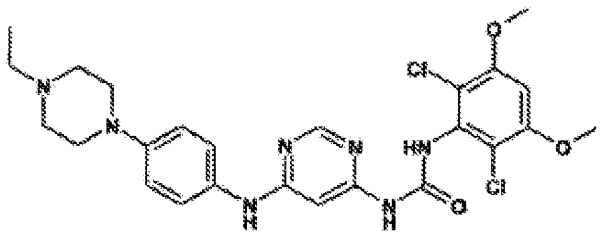
3-(2,6-Dicloro-3-trifluorometil-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia.

31. O composto 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia, que tem a seguinte estrutura:



.

32. O composto 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureia, que tem a seguinte estrutura:



33. Um sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 31 ou reivindicação 32.

34. Um composto ou seu sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer das reivindicações precedentes para uso como produto farmacêutico.

35. O uso de um composto ou seu sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer das reivindicações precedentes para o fabrico de um medicamento para uso no tratamento duma doença dependente de proteína-cinase.

36. O uso de acordo com a reivindicação 35, em que a doença dependente de proteína-cinase é uma doença dependente de tirosina-cinase.

37. O uso de acordo com a reivindicação 36, em que a doença dependente de tirosina-cinase é uma doença proliferativa dependendo de qualquer uma ou mais das seguintes proteína tirosina-cinases: FGFR1, FGFR2, FRF3 e/ou FGFR4.

38. O uso de acordo com a reivindicação 36, em que a doença dependente de tirosina-cinase é uma doença proliferativa dependendo de qualquer uma ou mais das seguintes proteína tirosina-cinases: KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 e/ou Ret.

39. O uso de acordo com a reivindicação 35, em que a doença dependente de proteína-cinase é selecionada de entre cancro da bexiga, cancro da mama e mieloma múltiplo.

40. Uma combinação do composto ou seu sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33 com um ou mais outros agentes terapêuticos.

41. Uma combinação do composto ou seu sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32 com um ou mais compostos citostáticos ou citotóxicos.

42. A combinação de acordo com a reivindicação 41, em que a combinação compreende (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piri-dil)-2-pirimidina-amina.

43. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou

seu sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32 em combinação com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 18 de Outubro de 2011

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

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

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2004085676 A
- WO 2004110487 A
- WO 03023004 A
- WO 02102972 A
- US 4659516 A
- WO 9917804 A
- WO 9835958 A
- WO 0009495 A
- WO 0027820 A
- WO 0059509 A
- WO 9811223 A
- WO 0027819 A
- WO 0155114 A
- WO 0158899 A
- EP 0769947 A
- WO 0037502 A
- WO 9410202 A
- WO 9702266 A
- EP 0564409 A
- WO 9903854 A
- EP 0520722 A
- EP 0566226 A
- EP 0787722 A
- EP 0837063 A
- WO 9810767 A
- WO 9730034 A
- WO 9749688 A
- WO 9736983 A
- WO 9633980 A
- WO 9707131 A
- WO 9708193 A
- WO 9610028 A
- WO 9728161 A
- WO 9732879 A
- WO 9749706 A
- EP 0296110 A
- WO 0148571 A
- US 4100274 A
- US 5843901 A
- US 4636505 A
- WO 2004072063 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **Blume-Jensen et al.** *Nature*, 2001, vol. 411, 355-365
- **Meremmies et al.** *Cell Growth & Differentiation*, 1997, vol. 8, 3-10
- **Folkman.** *Nature Med.*, 1995, vol. 1, 27-31
- **Maisonpierre et al.** *Science*, 1997, vol. 277, 55-60
- **Lin et al.** *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, vol. 95, 8829-8834
- **Lugo et al.** *Science*, 1990, vol. 247, 1079
- **Cowan-Jones et al.** *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 4, 285-299
- **N. Munarini et al.** *J. Cell. Sci.*, 2002, vol. 115, 25-37
- **Bjorge, J. D.** *Oncogene*, 2000, vol. 19 (49), 5620-5635
- **Halpern, M. S.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1996, vol. 93 (2), 824-7
- **Belsches, A. P.** *Frontiers in Bioscience*, 1997, vol. 2, D501-D518
- **Zhan, X.** *Chemical Reviews*, 2001, vol. 101, 2477-2496
- **Haskell, M. D.** *Chemical Reviews*, 2001, vol. 101, 2425-2440
- *Blood*, 2001, vol. 98 (3), 885-887
- **Ebert M et al.** *Int J Cancer*, 1995, vol. 62, 529-535
- **Ornitz.** *Novartis Found Symp*, 2001, vol. 232, 63-7676-80272-82
- **Ullrich ; Schlessinger.** *Cell*, 1990, vol. 61, 203
- **Johnson ; Williams.** *Adv. Cancer Res.*, 1992, vol. 60, 1-41
- **Chellaiah et al.** *J Biol. Chem*, 1994, vol. 269, 11620
- **Cappellen et al.** *Nature Genetics*, 1999, vol. 23, 18-20
- **Webster et al.** *Trends Genetics*, 1997, vol. 13 (5), 178-182
- **Tavormina et al.** *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, vol. 64, 722-731
- **Bellus et al.** *Nature Genetics*, 1995, vol. 14, 174-176
- **Muenke et al.** *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, vol. 60, 555-564
- **Meyers et al.** *Nature Genetics*, 1995, vol. 11, 462-464

- **Galvin et al.** *PNAS USA*, 1996, vol. 93, 7894-7899
- **Schell et al.** *Hum Mol Gen*, 1995, vol. 4, 323-328
- **Vajo et al.** *Endocrine Reviews*, 2000, vol. 21 (1), 23-39
- **Logie et al.** *Hum Mol Genet*, 2005
- **Cappellen et al.** *Nature Genetics*, 1999, vol. 23, 18-20
- **van Rhijn et al.** *Cancer Research*, 2001, vol. 61, 1265-1268
- **Billarey et al.** *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 158, 1955-1959
- **Chesi et al.** *Nature Genetics*, 1997, vol. 16, 260-264
- **Richelda et al.** *Blood*, 1997, vol. 90, 4061-4070
- **Sibley et al.** *BJH*, 2002, vol. 118, 514-520
- **Santra et al.** *Blood*, 2003, vol. 101, 2374-2476
- **Chesi et al.** *Blood*, 2001, vol. 97 (3), 729-736
- **Intini et al.** *BJH*, 2001, vol. 114, 362-364
- **Penault-Llorca et al.** *Int J Cancer*, 1995
- **Theillet et al.** *Genes Chrom. Cancer*, 1993
- **Adnane et al.** *Oncogene*, 1991
- **Jaakola et al.** *Int J Cancer*, 1993
- **Yamada et al.** *Neuro Res*, 2002
- **Kobrin et al.** *Cancer Research*, 1993
- **Yamanaka et al.** *Cancer Research*, 1993
- **Shah et al.** *Oncogene*, 2002
- **Yamaguchi et al.** *PNAS*, 1994
- **Giri et al.** *Clin Cancer Res*, 1999
- **Crews et al.** *Cell*, 1993, vol. 74, 215
- **Avruch et al.** *Trends Biochem. Sci.*, 1994, vol. 19 279
- **Marias et al.** *Biochem. J.*, 2000, vol. 351, 289-305
- **Weber.** *Oncogene*, 2000, vol. 19, 169-176
- **Pritchard et al.** *Mol. Cell. Biol.*, 1995, vol. 15, 6430-6442
- **Pollock.** *Nature Genetics*, 2002, vol. 25, 1-2
- **Davies.** *Nature*, 2002, vol. 417, 949-954
- **Yuen.** *Cancer Research*, 2002, vol. 62, 6451-6455
- **Brose.** *Cancer Research*, 2002, vol. 62, 6997-7000
- **Crump.** *Current Pharmaceutical Design*, 2002, vol. 8, 2243-2248
- **Sebastien.** *Current Pharmaceutical Design*, 2002, vol. 8, 2249-2253
- **Kolch et al.** *Nature*, 1991, vol. 349, 416-428
- **Monia et al.** *Nature Medicine*, 1996, vol. 2 (6), 668-675
- **Palacios et al.** *Nature*, 1984, vol. 309, 126
- **Palacios et al.** *Cell*, 1985, vol. 41, 727
- **Daley, G.Q. ; Baltimore, D.** Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL protein. *PNAS*, 1988, vol. 85, 9312-9316 **[0166]**
- **Sattler M ; Salgia R ; Okuda K ; Uemura N ; Durstin MA ; Pisick E et al.** The proto-oncogene product p120CBL and the adaptor proteins CRKL and c-CRK link c-ABL, p190BCR-ABL and p210BCR-ABL to the phosphatidylinositol-3' kinase pathway. *Oncogene*, 1996, vol. 12, 839-46 **[0167]**
- **Okuda K ; Golub TR ; Gilliland DG ; Griffin JD.** p210BCR-ABL, p190BCR-ABL, and TEL/ABL activate similar signal transduction pathways in hematopoietic cell lines. *Oncogene*, 1996, vol. 13, 1147-52 **[0168]**
- **E. McGlynn et al.** *Europ. J. Biochem.*, 1992, vol. 207, 265-275 **[0178]**
- **C. House et al.** *Europ. J. Biochem.*, 1984, vol. 140, 363-367 **[0179]**
- **T. Akiyama et al.** *Science*, 1985, vol. 232, 1644
- *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, 5710-5714
- *Oncogene*, 14 August 1997, vol. 15 (7), 817-26
- *Cancer Res.*, 15 January 1994, vol. 54 (2), 523-30
- *Cancer Res.*, 01 February 1992, vol. 52 (3), 571-7
- *Clin Cancer Res.*, August 1996, vol. 2 (8), 1373-81
- *J Cancer Res Clin Oncol.*, April 2001, vol. 127 (4), 207-16
- *Int Rev Cytol.*, 2001, vol. 204, 49-95
- **Zeng et al.** *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276 (35), 32714-32719
- **Evans, B.D. ; Smith, I.E. ; Shorthouse, A.J. ; Millar, J.J.** *Brit. J. Cancer*, 1982, vol. 45, 466-468
- **Su et al.** *Nature*, 1997, vol. 386, 288-292
- **Lin et al.** *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 100 (6), 2072-2078
- **P. Lin.** *PNAS*, 1998, vol. 95, 8829-8834
- *Oncogene*, 1996, vol. 13, 135-42
- *Blood*, 1998, vol. 92, 2450-60
- **Saulnier et al.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1995, vol. 4
- **T. W Greene.** Protecting Groups in Organic Chemistry. John Wiley and Sons, Inc, 1999
- **Jean Jacques ; Andre Collet ; Samuel H. Wilen.** Enantiomers, Racemates and Resolutions. John Wiley And Sons, Inc, 1981
- **J. F. W. McOmie.** Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973
- **Houben-Weyl.** Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15/I
- **T. W. Greene.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley

- **M. Prewett et al.** *Cancer Research*, 1999, vol. 59, 5209-5218
- **F. Yuan et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, December 1996, vol. 93, 14765-14770
- **Z. Zhu et al.** *Cancer Res.*, 1998, vol. 58, 3209-3214
- **J. Mordenti et al.** *Toxicologic Pathology*, 1999, vol. 27 (1), 14-21
- **M. S. O'Reilly et al.** *Cell*, 1994, vol. 79, 315-328
- **M. S. O'Reilly et al.** *Cell*, 1997, vol. 88, 277-285
- *J. Appl. Chem.*, 1955, vol. 5, 358
- **Chabrier et al.** *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 1353
- *J. Appl. Chem.*, 1955, vol. 5, 358
- **J.M. Lehn et al.** *Eur. J. Chem.*, 2001, 1515-1521