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

(11) BR 112013019942-3 B1

(22) Data do Depósito: 24/02/2012

(45) Data de Concessão: 11/01/2022

(54) Título: USO DE COMPOSTO OU DE SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTOS OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E RESPECTIVOS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 403/04; C07D 401/04; A61K 31/506; A61P 1/00.

(30) Prioridade Unionista: 25/02/2011 KR 10-2011-0016981.

(73) Titular(es): YUHAN CORPORATION.

(72) Inventor(es): HYUN-JOO LEE; DONG-HOON KIM; TAE-KYUN KIM; YOUNG-AE YOON; JAE YONG SIM; MYUNG-HUN CHA; EUN-JUNG JUNG; KYOUNG-KYU AHN; TAI-AU LEE.

(86) Pedido PCT: PCT KR2012001423 de 24/02/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/115478 de 30/08/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/08/2013

(57) Resumo: USO DE COMPOSTO OU DE SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTO OU SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E PROCESSOS PARA PREPARAR COMPOSTO OU SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. A presente invenção propõe um derivado da diaminopirimidina, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, um processo para seu preparo, uma composição farmacêutica que o compreende e seu uso. O derivado da diaminopirimidina, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, atua como agonista do receptor 5-HT4 e, portanto, pode ser aplicado de maneira útil na prevenção ou no tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal, uma das doenças gastrointestinais, como doença de refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo paralítico pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco ou atonia gástrica diabética.

“USO DE COMPOSTO OU DE SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTOS OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E RESPECTIVOS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO”

RELATÓRIO DESCRITIVO

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção refere-se a um novo agonista do receptor 5-HT_4, mais especificamente a um novo derivado da diaminopirimidina, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, com atividade como agonista do receptor 5-HT_4, a um processo para seu preparo, a uma composição farmacêutica que o compreende e a seu uso.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), um dos neurotransmissores, é amplamente distribuída por todo o corpo humano, incluindo tanto o sistema nervoso central quanto o sistema nervoso periférico. Cerca de 95% da serotonina total do corpo humano são encontrados no trato gastrointestinal, ao passo que 5% dela são encontrados no cérebro. Os receptores da serotonina situam-se em nervos intestinais, em células enterocromafins, no músculo liso intestinal, em tecidos imunológicos etc. Sub tipos do receptor da serotonina incluem 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 e 5-HT_7. As interações entre esses vários receptores e a serotonina estão relacionadas a várias funções fisiológicas. Por essa razão, realizam-se várias pesquisas para desenvolver agentes terapêuticos capazes de interagir com um subtipo de serotonina específico como alvo. Essas

pesquisas incluem a identificação de receptores 5-HT_4 e de agentes ativos que interajam com eles (Langlois e Fischmeister, J. Med. Chem. 2003, 46, 319 a 344).

[003] Descobriu-se, nas publicações específicas anteriores, que agonistas do receptor 5-HT_4 são úteis para tratar da motilidade gastrointestinal anormal, isto é, de disfunções na motilidade gastrointestinal. A motilidade gastrointestinal anormal ocasionar vários distúrbios, por exemplo, síndrome do intestino irritável (IBS), constipação, dispepsia, esvaziamento gástrico lento, doença do refluxo gastroesofágico (GERD), gastroparesia, íleo paralítico pós-operatório, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco etc.

[004] Agonistas do receptor 5-HT_4 representativos revelados na técnica anterior incluem o tegaserode (um derivado da aminoguanidina, US 5.510.353), o prucalopride (um derivado da benzofurano-carboxamida, EP0445862), cisapride (um derivado da benzamida, US 4.962.115), mosapride (EP0243959) etc. Esses compostos são conhecidos como agentes que estimulam a motilidade gastrointestinal.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

[005] Os presentes inventores descobriram que certo derivado da diaminopirimidina atua como agonista do receptor 5-HT_4 e, portanto, pode ser aplicado de maneira útil na prevenção ou no tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal.

[006] Sendo assim, a presente invenção propõe o derivado da diaminopirimidina supramencionado, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, um processo para seu preparo, uma composição farmacêutica que o compreende e seu uso.

SOLUÇÃO TÉCNICA

[007] De acordo com um aspecto da presente invenção, propõe-se o uso de um derivado da diaminopirimidina ou de seu sal farmaceuticamente aceitável na produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma disfunção na motilidade gastrointestinal.

[008] De acordo com outro aspecto da presente invenção, propõe-se uma composição farmacêutica para prevenir ou tratar uma disfunção na motilidade gastrointestinal que compreende um derivado da diaminopirimidina ou seu sal farmaceuticamente aceitável como ingrediente ativo.

[009] De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, propõe-se um derivado da diaminopirimidina ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0010] De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, propõe-se um processo para preparar o derivado da diaminopirimidina ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

EFEITOS VANTAJOSOS

[0011] O composto da presente invenção, isto é, o derivado da diaminopirimidina ou seu sal farmaceuticamente aceitável, atua como agonista do receptor 5-HT_4 e, portanto, pode ser aplicado de maneira útil na prevenção ou no tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal, uma das doenças gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo paralítico pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco ou atonia gástrica diabética.

MELHOR MODO DE PRATICAR A INVENÇÃO

[0012] Conforme usado neste documento, o termo “alquila” refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado. Por exemplo, alquila C_1-C_6 significa um hidrocarboneto alifático linear ou

ramificado com 1 a 6 átomos de carbono, como metila, etila, propila, *n*-butila, *n*-pentila, *n*-hexila, isopropila, isobutila, *sec*-butila, *tert*-butila, neopentila e isopentila.

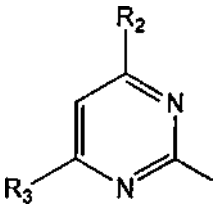
[0013] Os termos “alcóxi” ou “alquilóxi” referem-se a um radical formado substituindo-se o átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila por uma aquila. Por exemplo, alcóxi C_1-C_6 inclui metóxi, etóxi, propóxi, *n*-butóxi, *n*-pentilóxi, isopropóxi, *sec*-butóxi, *tert*-butóxi, neopentilóxi e isopentilóxi.

[0014] O termo “alquenila” refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado com uma ou mais ligações duplas. Por exemplo, alquenila C_2-C_6 inclui etenila, propenila, butenila, pentenila e hexenila.

[0015] O termo “alquinila” refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado com uma ou mais ligações triplas. Por exemplo, alquinila C_2-C_6 inclui etinila, propinila, butinila, pentinila e hexinila.

[0016] A presente invenção propõe o uso de um composto de Fórmula 1 ou de seu sal farmaceuticamente aceitável na produção de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal:

Fórmula 1



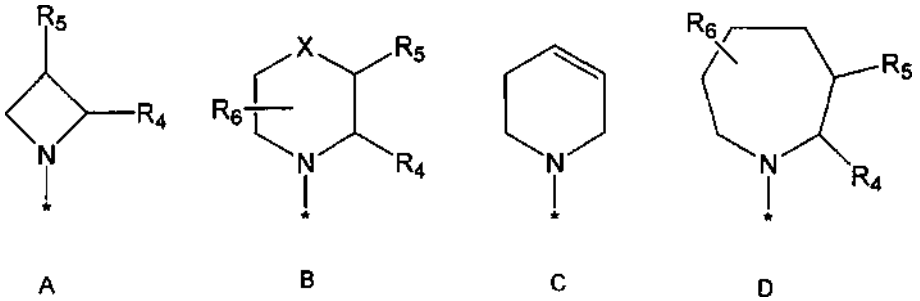
em que,

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, amino, halogênio, ciano, nitro, hidroxicarbonila, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é

opcionalmente substituída por halogênio ou amino), alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), alquiltio C_{1-5}, mono- ou alquilamino di-C_{1-5}, alquilsulfonilamino C_{1-5}, alquilcarbonilamino C_{1-5}, alcoxicarbonila C_{1-5}, aminosulfonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_{1-5} e benziloxicarbonilamino; ou

um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo composto por piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, tiofenila, naftila, indanila, quinolinila, quinolinonila, cromenonila, dihidroindolonila, isoindolina-1,3-dionila, dihidrobenzimidazolonila, benzoxazolonila, benzofuranila, benzotiofenila, benzo[d][l,3]dioxolila, dihidrobenzo[l,4]dioxinila, indolila, indolinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por amino, alquilamino di-C_{1-5}, ciano, nitro, halogênio, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), acetila e alquilsulfonila C_{1-5},

R_2 é um grupo cíclico que contém nitrogênio selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas de A a D a seguir (onde * nas Fórmulas de A a D representa a posição ligada ao composto de Fórmula 1),



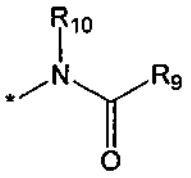
A B C D

R_3 é um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por fenila; ou um

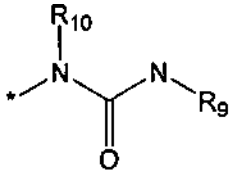
grupo alquenila C_{2-6} opcionalmente substituído por fenila ou cicloalquila C_{3-6},

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, alcóxi C_{1-5}, benzilamino (onde o benzilamino é opcionalmente substituído por halogênio), fenilamino, alquilamino C_{1-5}, cicloalquilamino C_{3-6}, pirrolidinila e hidróxi-alquilamino C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo hidroxicarbonila; um grupo aminocarbonila; um grupo formila; ou um grupo oxo(=O),

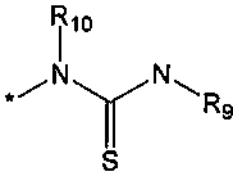
R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo alcóxi C_{1-5}; um grupo fenóxi; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5} e alquilamino mono ou di-C_{1-5}; ou um grupo selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas a seguir de E a I (onde * nas Fórmulas de E a I representa a posição ligada a um dos compostos das Fórmulas de A a D),



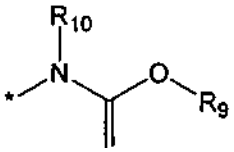
E



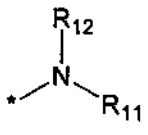
F



G



O



H I

R_6 é hidrogênio; um grupo hidroxila; ou um grupo alquila C_{1-5}

opcionalmente substituído por hidróxi,

X é -CH(R_7)-; -C(=0)-; -N(R_8)-; -0-; ou -S-,

R_7 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo aminocarbonila; um grupo fenila; ou um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por piperidinila ou hidróxi,

R_4 e R_5, R_5 e R_6, R_4 e R_6, OU R_5 e R_7 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_{1-5} ou halogênio,

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-5}, amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, benziloxicarbonilamino, mono- ou alquilamino di-C_{1-5}, alcóxi C_{1-5}-alquilóxi C_{1-5}, fenóxi, benzilóxi, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por halogênio, amino, alcóxi C_{1-5} e hidróxi), tiofenila, piridinila, indolila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, piperidinila, piperazinila (onde a piperazininila é opcionalmente substituída por benzila), ciclocalquila C_{3-6}, acetila e benzoíla; um grupo cicloalquila C_{3-6}; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquenila C_{1-10} opcionalmente substituído por fenila; um grupo trifluormetila; um grupo trifluoretila; ou um grupo fenila opcionalmente substituído por halogênio,

R_{10} é hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-5},

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado

dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, hidróxi, alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, alquila C_{1-5}, alquilamino mono ou di-C_{1-5}, trifluormetila, halogênio, alcóxi C_{1-5} e alquilcarbonilóxi C_{1-5}), tiofenila, pirrolila, furanila (onde a furanila é opcionalmente substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}), piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila e benzilóxi; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por benzila, benzoíla, alquila C_{1-5}, ou alquilcarbonila C_{1-5}; um grupo azetidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquilsulfonila C_{1-5}; um grupo fenilsulfonila (onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por halogênio); ou um grupo cicloalquila C_{3-10}.

[0017] Quando do uso para produzir um medicamento para prevenir ou tratar uma disfunção na motilidade gastrointestinal de acordo com a presente invenção, a disfunção na motilidade gastrointestinal inclui doenças gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo paralítico pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco ou atonia gástrica diabética. A constipação inclui constipação crônica, constipação crônica idiopática (CIC), constipação induzida por opioides (OIC) etc. E, além disso, a dispepsia inclui dispepsia funcional.

[0018] Quando do uso para produzir um medicamento para prevenir ou tratar uma disfunção na motilidade gastrointestinal de acordo com a presente invenção, o composto ou seu sal pode ser o composto da Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em que,

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes

selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, amino, halogênio, ciano, nitro, hidroxicarbonila, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio ou amino), alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), alquiltio C_{1-5}, mono- ou alquilamino di-C_{1-5}, alquilsulfonilamino C_{1-5}, alquilcarbonilamino C_{1-5}, alcoxicarbonila C_{1-5}, aminosulfonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_{1-5} e benziloxicarbonilamino; ou

um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo composto por piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, tiofenila, naftila, indanila, quinolinila, quinolinonila, cromenonila, dihidroindolonila, isoindolina-1,3-dionila, dihidrobenzimidazolonila, benzoxazolonila, benzofuranila, benzotiofenila, benzo[*d*][1,3]dioxolila, dihidrobenzo[1,4]dioxinila, indolila, indolinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por amino, alquilamino di-C_{1-5}, ciano, nitro, halogênio, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), acetila e alquilsulfonila C_{1-5},

R_2 é o grupo cíclico que contém nitrogênio da Fórmula B,

R_3 é um grupo alquila C_{1-5},

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, alcóxi C_{1-5}, benzilamino (onde o benzilamino é opcionalmente substituído por halogênio), fenilamino, alquilamino C_{1-5}, cicloalquilamino C_{3-6}, pirrolidinila e hidróxi-alquilamino C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; ou um grupo aminocarbonila,

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo alcóxi C_{1-5}; um grupo fenóxi; um grupo benziloxi; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5} e mono- ou alquilamino di-C_{1-5}; ou um grupo selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas de E a I,

R_6, R_7, e R_{10} são hidrogênio,

X é -CH(R_7)-; -N(R_8)-; OU -O-,

R_4 e R_5 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-5};

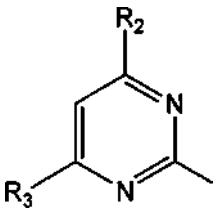
R_9 é um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-5}, amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, benziloxicarbonilamino, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alcóxi C_{1-5}-alquilóxi C_{1-5}, fenóxi, benzilóxi, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por halogênio, amino, alcóxi C_{1-5} e hidróxi), tiofenila, piridinila, indolila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, piperidinila, piperazinila (onde a piperazininila é opcionalmente substituída por benzila), ciclocalquila C_{3-6}, acetila e benzoíla; um grupo cicloalquila C_{3-6}; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquenila C_{1-10} opcionalmente substituído por fenila; um grupo trifluormetila; um grupo trifluoretila; ou um grupo fenila opcionalmente substituído por halogênio,

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado

dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, hidróxi, alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, alquila C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, trifluormetila, halogênio, alcóxi C_{1-5} e alquilcarbonilóxi C_{1-5}), tiofenila, pirrolila, furanila (onde a furanila é opcionalmente substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}), piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila e benzilóxi; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por benzila, benzoíla, alquila C_{1-5}, ou alquilcarbonila C_{1-5}; um grupo azetidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquilsulfonila C_{1-5}; um grupo fenilsulfonila (onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por halogênio); ou um grupo cicloalquila C_{3-10}.

[0019] A presente invenção também propõe uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 ou de seu sal farmaceuticamente aceitável; e um veículo farmaceuticamente aceitável:

Fórmula 1



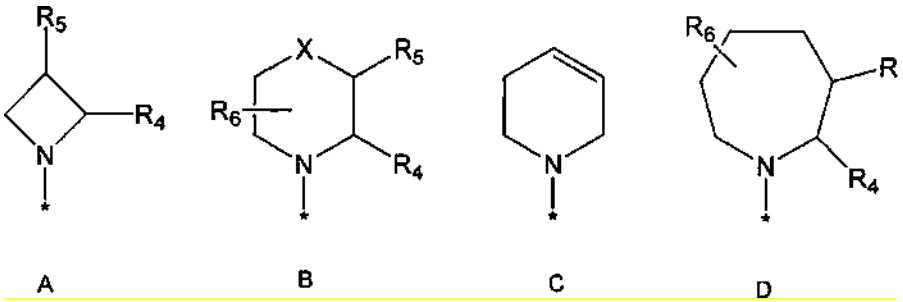
em que,

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, amino, halogênio, ciano, nitro, hidroxicarbonila, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio ou amino), alquenila C_{2-6},

alquinila C_{2-6}, alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), alquiltio C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alquilsulfonilamino C_{1-5}, alquilcarbonilamino C_{1-5}, alcoxicarbonila C_{1-5}, aminosulfonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_{1-5} e benziloxicarbonilamino; ou

um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo composto por piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, tiofenila, naftila, indanila, quinolinila, quinolinonila, cromenonila, dihidroindolonila, isoindolina-1,3-dionila, dihidrobenzimidazolonila, benzoxazolonila, benzofuranila, benzotiofenila, benzo[*d*][l,3]dioxolila, dihidrobenzo[1,4]dioxinila, indolila, indolinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por amino, alquilamino di-C_{1-5}, ciano, nitro, halogênio, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), acetila e alquilsulfonila C_{1-5},

R_2 é um grupo cíclico que contém nitrogênio selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas de A a D a seguir (onde * nas Fórmulas de A a D representam a posição ligada ao composto da Fórmula 1),



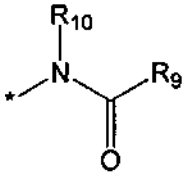
A B C D

R_3 é um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por fenila; ou um grupo alquenila C_{2-6} opcionalmente substituído por fenila ou

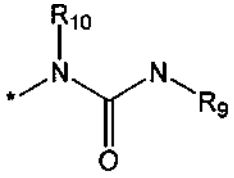
cicloalquila C_{3-6},

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, alcóxi C_{1-5}, benzilamino (onde o benzilamino é opcionalmente substituído por halogênio), fenilamino, alquilamino C_{1-5}, cicloalquilamino C_{3-6}, pirrolidinila e hidróxi-alquilamino C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo hidroxicarbonila; um grupo aminocarbonila; um grupo formila; ou um grupo oxo(=O),

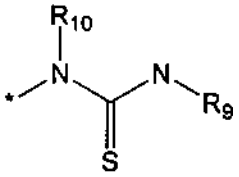
R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo alcóxi C_{1-5}; um grupo fenóxi; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5} e mono ou alquilamino di-C_{1-5}; ou um grupo selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas a seguir de E a I (onde * nas Fórmulas de E a I representa a posição ligada a um dos compostos das Fórmulas de A a D),



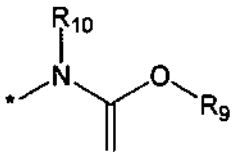
E



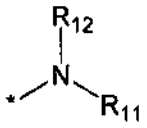
F



G



O



H I

R_6 é hidrogênio; um grupo hidroxila; ou um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por hidróxi,

X é -CH(R_7)-; -C(=O)-; -N(R_8)-; -O-; ou -S-,

R_7 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo aminocarbonila; um grupo fenila; ou um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por piperidinila ou hidróxi,

R_4 e R_5, R_5 e R_6, R_4 e R_6, OU R_5 e R_7 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_{1-5} ou halogênio,

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-5}, amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, benziloxicarbonilamino, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alcóxi C_{1-5}-alquilóxi C_{1-5}, fenóxi, benzilóxi, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por halogênio, amino, alcóxi C_{1-5} e hidróxi), tiofenila, piridinila, indolila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, piperidinila, piperazinila (onde a piperazininila é opcionalmente substituída por benzila), ciclocalquila C_{3-6}, acetila e benzoíla; um grupo cicloalquila C_{3-6}; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquenila C_{1-10} opcionalmente substituído por fenila; um grupo trifluormetila; um grupo trifluoretila; ou um grupo fenila opcionalmente substituído por halogênio,

R_{10} é hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-5};

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, hidróxi, alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é opcionalmente

substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, alquila C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, trifluormetila, halogênio, alcóxi C_{1-5} e alquilcarbonilóxi C_{1-5}), tiofenila, pirrolila, furanila (onde a furanila é opcionalmente substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}), piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila e benzilóxi; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por benzila, benzoíla, alquila C_{1-5}, ou alquilcarbonila C_{1-5}; um grupo azetidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquilsulfonila C_{1-5}; um grupo fenilsulfonila (onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por halogênio); ou um grupo cicloalquila C_{3-10}.

[0020] Na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, a disfunção na motilidade gastrointestinal inclui doenças gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo paralítico pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco ou atonia gástrica diabética. A constipação inclui constipação crônica, constipação crônica idiopática (CIC), constipação induzida por opioides (OIC), etc. E, além disso, a dispepsia inclui dispepsia funcional.

[0021] Na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, o composto ou seu sal pode ser o composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em que

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, amino, halogênio, ciano, nitro, hidroxicarbonila, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio ou amino), alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), alquiltio C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alquilsulfonilamino C_{1-5}, alquilcarbonilamino C_{1-5}, alcoxicarbonila C_{1-5},

aminosulfonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_{1-5} e benziloxicarbonilamino; ou

um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo composto por piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, tiofenila, naftila, indanila, quinolinila, quinolinonila, cromenonila, dihidroindolonila, isoindolina-1,3- dionila, dihidrobenzimidazolonila, benzoxazolonila, benzofuranila, benzotiofenila, benzo[cZ][l,3]dioxolila, dihidrobenzo[l,4]dioxinila, indolila, indolinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por amino, alquilamino di-C_{1-5}, ciano, nitro, halogênio, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), acetila e alquilsulfonila C_{1-5},

R_2 é o grupo cíclico que contém nitrogênio da Fórmula B,

R_3 é um grupo alquila C1-5,

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, alcóxi C_{1-5}, benzilamino (onde o benzilamino é opcionalmente substituído por halogênio), fenilamino, alquilamino C_{1-5}, cicloalquilamino C_{3-6}, pirrolidinila e hidróxi-alquilamino C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; ou um grupo aminocarbonila,

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo alcóxi C_{1-5}; um grupo fenóxi; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5} e mono ou alquilamino di-C_{1-5}; ou um grupo selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas de E a

I,

R_6, R_7, e R_{10} são hidrogênio,

X é -CH(R_7)-; -N(R_8)-; OU -O-,

R_4 e R_5 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-5};

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-5}, amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, benziloxicarbonilamino, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alcóxi C_{1-5}-alquilóxi C_{1-5}, fenóxi, benzilóxi, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por halogênio, amino, alcóxi C_{1-5} e hidróxi), tiofenila, piridinila, indolila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, piperidinila, piperazinila (onde a piperazininila é opcionalmente substituída por benzila), ciclocalquila C_{3-6}, acetila e benzoíla; um grupo cicloalquila C_{3-6}; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquenila C_{1-10} opcionalmente substituído por fenila; um grupo trifluormetila; um grupo trifluoretila; ou um grupo fenila opcionalmente substituído por halogênio,

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, hidróxi, alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, alquila C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, trifluormetila, halogênio, alcóxi C_{1-5} e alquilcarbonilóxi C_{1-5}), tiofenila,

pirrolila, furanila (onde a furanila é opcionalmente substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}), piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila e benzilóxi; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por benzila, benzoíla, alquila C_{1-5}, ou alquilcarbonila C_{1-5}; um grupo azetidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquilsulfonila C_{1-5}; um grupo fenilsulfonila (onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por halogênio); ou um grupo cicloalquila C_{3-10}.

[0022] A composição farmacêutica da presente invenção pode compreender um veículo farmaceuticamente aceitável, tal como diluentes, desintegrantes, edulcorantes, lubrificantes ou agentes aromatizantes. A composição farmacêutica pode ser formulada como uma forma de dosagem oral, como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, suspensões, emulsões ou xaropes; ou como uma forma de dosagem parenteral, como injeção. A forma de dosagem pode ser em várias formas, por exemplo, formas de dosagem para administração única ou para várias administrações.

[0023] A composição farmacêutica da presente invenção pode compreender, por exemplo, um diluente (por exemplo, lactose, amido de milho etc.); um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio); um agente emulsificante; um agente suspensor; um estabilizante; e/ou um agente isotônico. Se necessário, a composição pode compreender ainda edulcorantes e/ou agentes aromatizantes.

[0024] A composição da presente invenção pode ser administrada oral ou parenteralmente, incluindo por vias de administração intravenosas, intraperitoneais, subcutâneas, retais e tópicas. Portanto, a composição da presente invenção pode ser formulada em várias formas, como comprimidos, cápsulas, soluções aquosas ou suspensões. No caso de comprimidos para administração oral, convencionalmente utilizam-se veículos como a lactose, o amido de milho e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio. No caso de cápsulas

para administração oral, a lactose e/ou o amido de milho seco podem ser usados como diluentes. Quando uma suspensão aquosa é desejada para administração oral, o ingrediente ativo pode ser combinado a agentes emulsificantes e/ou suspensores. Se desejado, é possível usar certos agentes edulcorantes e/ou aromatizantes. No caso da administração intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, usualmente preparam-se soluções estéreis do ingrediente ativo, sendo o pH das soluções adequadamente ajustado e tamponado. No caso da administração intravenosa, a concentração total de solutos deve ser controlada para que o preparado seja isotônico. A composição da presente invenção pode ser na forma de uma solução aquosa que contém veículos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, uma solução salina com pH de 7,4. As soluções podem ser introduzidas na corrente sanguínea intramuscular do paciente pela injeção local de bólus.

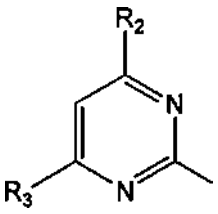
[0025] O composto da Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável podem ser administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 10 mg/kg por dia ao paciente. Decerto, a dosagem muda de acordo com a idade, o peso, a suscetibilidade, os sintomas ou a atividade do composto no paciente.

[0026] A presente invenção também propõe um método para tratar uma disfunção na motilidade gastrointestinal, como doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo paralítico pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco ou atonia gástrica diabética, em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula 1 ou de seu sal farmaceuticamente aceitável ao paciente que dele necessite. A constipação inclui constipação crônica, constipação crônica idiopática (CIC), constipação induzida por opioides (OIC) etc. E, além disso, a dispepsia inclui

dispepsia funcional.

[0027] A presente invenção também propõe um composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável:

Fórmula 1



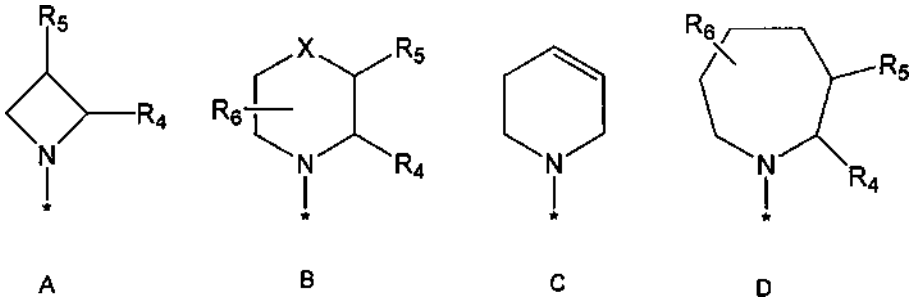
em que

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, amino, halogênio, ciano, nitro, hidroxicarbonila, alquila C_{1-3} (onde a alquila C_{1-3} é opcionalmente substituída por halogênio ou amino), alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), alquiltio C_{1-5}, mono- ou alquilamino di-C_{1-5}, alquilsulfonilamino C_{1-5}, alquilcarbonilamino C_{1-5}, alcoxicarbonila C_{1-5}, aminosulfonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_{1-5} e benziloxicarbonilamino; ou

um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo composto por piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, tiofenila, naftila, indanila, quinolinila, quinolinonila, cromenonila, dihidroindolonila, isoindolina-1,3-dionila, dihidrobenzimidazolonila, benzoxazolonila, benzofuranila, benzotiofenila, benzo[*d*][1,3]dioxolila, dihidrobenzo[1,4]dioxinila, indolila, indolinila, benzimidazol-4-ila, benzoxazol-5-ila, benzotiazol-6-ila e indazol-7-ila, benzoxazolila, benzo tiazolila e idazolila, em que o grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por amino,

alquilamino di-C_{1-5}, ciano, nitro, halogênio, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), acetila e alquilsulfonila C_{1-5},

R_2 é um grupo cíclico que contém nitrogênio selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas de A a D a seguir (onde * nas Fórmulas de A a D representa a posição ligada ao composto de Fórmula 1),

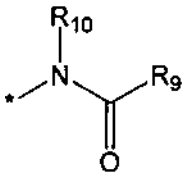


R_3 é um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por fenila; ou um grupo alquenila C_{2-6} opcionalmente substituído por fenila ou cicloalquila C_{3-6},

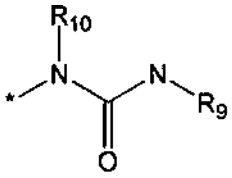
R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, alcóxi C_{1-5}, benzilamino (onde o benzilamino é opcionalmente substituído por halogênio), fenilamino, alquilamino C_{1-5}, cicloalquilamino C_{3-6}, pirrolidinila e hidróxi-alquilamino C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo hidroxicarbonila; um grupo aminocarbonila; um grupo formila; ou um grupo oxo(=O),

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo alcóxi C_{1-5}; um grupo fenóxi; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5} e mono- ou alquilamino di-C_{1-5}; ou um grupo selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas a seguir de E a I (onde * nas Fórmulas de E a I representa a posição ligada a um

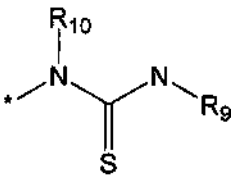
dos compostos das Fórmulas de A a D),



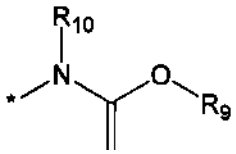
E



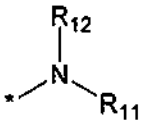
F



G



O



H I

R_6 é hidrogênio; um grupo hidroxila; ou um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por hidróxi,

X é -CH(R_7)-; -C(=O)-; -N(R_8)-; -O-; ou -S-,

R_7 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo aminocarbonila; um grupo fenila; ou um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por piperidinila ou hidróxi,

R_4 e R_5, R_5 e R_6, R_4 e R_6, OU R_5 e R_7 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_{1-5} ou halogênio,

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-5}, amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, benziloxicarbonilamino, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alcóxi C_{1-5}-

alquilóxi C_{1-5}, fenóxi, benzilóxi, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por halogênio, amino, alcóxi C_{1-5} e hidróxi), tiofenila, piridinila, indolila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, piperidinila, piperazinila (onde a piperazininila é opcionalmente substituída por benzila), ciclocalquila C_{3-6}, acetila e benzoíla; um grupo cicloalquila C_{3-6}; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquenila C_{1-10} opcionalmente substituído por fenila; um grupo trifluormetila; um grupo trifluoretila; ou um grupo fenila opcionalmente substituído por halogênio,

R_9 é hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-5};

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, hidróxi, alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, alquila C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, trifluormetila, halogênio, alcóxi C_{1-5} e alquilcarbonilóxi C_{1-5}), tiofenila, pirrolila, furanila (onde a furanila é opcionalmente substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}), piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, tríazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila e benzilóxi; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por benzila, benzoíla, alquila C_{1-5}, ou alquilcarbonila C_{1-5}; um grupo azetidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquilsulfonila C_{1-5}; um grupo fenilsulfonila (onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por halogênio); ou um grupo cicloalquila C_{3-10}.

[0028] De preferência, o composto ou seu sal pode ser o composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em que,

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, amino, halogênio, ciano, nitro, hidroxicarbonila, alquila C_{1-3} (onde a alquila C_{1-3} é opcionalmente substituída por halogênio ou amino), alquenila C_{2-6}, alquinila C_{2-6}, alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), alquiltio C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alquilsulfonilamino C_{1-5}, alquilcarbonilamino C_{1-5}, alcoxicarbonila C_{1-5}, aminosulfonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_{1-5} e benziloxicarbonilamino; ou

um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo composto por piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, tríazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, tiofenila, naftila, indanila, quinolinila, quinolinonila, cromenonila, dihidroindolonila, isoindolina-1,3- dionila, dihidrobenzimidazolonila, benzoxazolonila, benzofuranila, benzotiofenila, benzo[cZ][l,3]dioxolila, dihidrobenzo[l,4]dioxinila, indolila, indolinila, benzimidazol-4-ila, benzoxazol-5-ila, benzotiazol-6-ila e indazol-7-ila, benzoxazolila, benzo tiazolila e idazolila, em que o grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por amino, alquilamino di-C_{1-5}, ciano, nitro, halogênio, alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} é opcionalmente substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5} (onde o alcóxi C_{1-5} é opcionalmente substituído por halogênio), acetila e alquilsulfonila C_{1-5},

R_2 é o grupo cíclico que contém nitrogênio da Fórmula B,

R_3 é um grupo alquila C_{2-5},

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, alcóxi C_{1-5}, benzilamino (onde o benzilamino é opcionalmente substituído por halogênio), fenilamino, alquilamino C_{1-5},

cicloalquilamino C_{3-6}, pirrolidinila e hidróxi-alquilamino C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; ou um grupo aminocarbonila,

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo alcóxi C_{1-5}; um grupo fenóxi; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5} e mono ou alquilamino di-C_{1-5}; ou um grupo selecionado dentre o grupo composto pelas Fórmulas de E a I,

R_6, R_7, e R_{10} são hidrogênio,

X é -CH(R_7)-; -N(R_S)-; OU -O-,

R_4 e R_5 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-5};

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-5}, amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, benziloxicarbonilamino, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, alcóxi C_{1-5}-alquilóxi C_{1-5}, fenóxi, benzilóxi, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por halogênio, amino, alcóxi C_{1-5} e hidróxi), tiofenila, piridinila, indolila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, pirrolila, piperidinila, piperazinila (onde a piperazininila é opcionalmente substituída por benzila), ciclocalquila C_{3-6}, acetila e benzoíla; um grupo cicloalquila C_{3-6}; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquenila C_{1-10} opcionalmente substituído por fenila; um grupo triíluormetila; um grupo trifluoretila; ou um grupo fenila opcionalmente substituído por halogênio,

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; um grupo alquila C_{1-10} opcionalmente substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo composto por amino, alcoxicarbonilamino C_{1-5}, hidróxi, alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo composto por hidróxi, alquila C_{1-5}, mono ou alquilamino di-C_{1-5}, trifluormetila, halogênio, alcóxi C_{1-5} e alquilcarbonilóxi C_{1-5}), tiofenila, pirrolila, furanila (onde a furanila é opcionalmente substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}), piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila e benzilóxi; um grupo piperidinila opcionalmente substituído por benzila, benzoíla, alquila C_{1-5}, ou alquilcarbonila C_{1-5}; um grupo azetidinila opcionalmente substituído por alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo alquilsulfonila C_{1-5}; um grupo fenilsulfonila (onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por halogênio); ou um grupo cicloalquila C_{3-10}.

[0029] O composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável podem ter substituintes contendo carbono assimétrico e, portanto, ser na forma de uma mistura racêmica (RS) ou na forma de isômeros ópticos, como (R) ou (S) isômero. O composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável compreendem mistura racêmica (RS) e isômeros ópticos como (R) ou (S) isômeros. E, além disso, o composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável podem ser na forma de um isômero cis ou transgeométrico de acordo com substituintes contendo, por exemplo, a ligação dupla neles. O composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável compreendem isômeros cis e transgeométricos. E, além disso, o composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável podem ser na forma de um ou mais isômeros diastereômicos ou de uma mistura desses. O composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável compreendem isômeros diastereômicos e uma mistura desses.

[0030] O composto de Fórmula 1 da presente invenção pode ser na

forma de um sal farmaceuticamente aceitável. O sal pode ser uma forma salina com adição de ácido que inclui, por exemplo, sais derivados de um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfônico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico ou ácido nítrico; e sais derivados de um ácido orgânico, como ácido acético, ácido propiônico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutâmico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido oxálico ou ácido trifluoracético. O sal pode ser preparado reagindo um composto de Fórmula 1 na forma de uma base livre com um ácido inorgânico ou orgânico formador de sal em uma quantidade estequiométrica ou quantidade excessiva em um solvente adequado ou mistura adequada de dois ou mais solventes.

[0031] Em uso, a composição farmacêutica, o método de tratamento e o composto de acordo com a presente invenção, mais preferencialmente compostos, incluem um composto (ou seu sal farmaceuticamente aceitável) selecionado dentre o grupo composto por:

N-(4-fluorfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(2-morfolino-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(azepan-1-il)- *N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(3-metilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-

amina;

N-(4-fluorfenil)-4-propil-6-tiomorfolinopirimidin-2-amina;

4-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6- propilpirimidin-2-amina;

4-(5,6-dihidropiridin-1 (2*H*)-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6- propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(decahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6- propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-[decahidroisoquinolin-1(2*H*)-il]-6- propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(4-fenilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(piperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2- amina;

2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

1-[2-(4 -fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidina-2-carboxilato de etila;

l-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidina-4-carboxamida;

{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-4-il}metanol;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-4-ona;

4-butil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-butil-6-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina;

2-{1-[6-butil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

4-butil-*N*-(4-fluorfenil)-6-morfolinopirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-

il}etanol;

2-(l-{2-[3-(metiltio)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol;

4-(2,6-dimetilmorfolino)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

8-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-8-azabiciclo[3,2,l]octan-3-ol;

N-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

N-(4-fluorfenil)-4-{4-[3-(pinperidin-4-il)propil]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-amina

4-[3-(benziloxi)piperidin-1-il]-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.l]octan-8-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-5-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina;

4-(piperidin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-l*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina;

N-[3-(metiltio)fenil]-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(piperdin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

3-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

N-(4-metil-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(4-etilpiperazin-l-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]-6-metilpirimidin-2-amina;

N- (4-fluorfenil)-4-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-2-amina;

l-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-4-ona;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-(azetidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

l-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-3-ol;

l-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-4-ol;

N-(4-fIuorfenil)-4-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-(3,5-*cis*-dimetilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-(azepan-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-((2R,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-i1)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(piperazin-1-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(4-metilpiperazin-l-il)pirimidin-2-amina;

4-(2,5-dimetilpiperazin-l-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-(3,5-dimetilpiperazin-l-il)-*N* -(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(octahidroquinolin-1(2*H*)- il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(octahidroisoquinolin-2(l*H*)-il)pirimidin-2-amina;

4-(5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}metanol;

N-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina;

2-{l-[2-(1*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

N-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-6-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina;

(R)-3-[4-(3-etilmorfolino)-6-propilpirimidin-2- ilamino]benzonitrila;

4-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (R)-*tert*-butila;

(*R*)-3-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

4-morfolino-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-metoxifenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-metoxifenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[3-(metiltio)fenil]-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

4-morfolino-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-5-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)2-(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)quinolin-6-amina;

3-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

N-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)quinolin-3-amina;

4-(2-etilpiperidin-l-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-l-il)-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metoxifenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-metoxifenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-[3-(metiltio)fenil]-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(2-etilpiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-l-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-5-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2– 20(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina;

3-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(5-metóxi-2-metilfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-3-amina;

(*R*)-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-l-il)-6- propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina;

(*R*)-*N*-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(2-metilpiperazin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-4-fluor-N^1-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]benzeno-l,3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-2-fluor-5-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-[4-(2-metilpiperazin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-2-amino-5-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(2-metilpiperazin-l-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-[4-(2-metilpiperazin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-3-[4-(2-metilpiperazin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzamida;

3-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

2-{1-[2-(l-etil-l*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(l*H*-indol-5-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin2-il}etanol;

2-(1-{6-propil-2-[2-(trifluormetil)-l*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino]pirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol;

2-{1-[2-(4-metoxifenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-metoxifenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(5-metóxi-2-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-cloro-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[6-propil-2-(quinolin-6-ilamino)pirimidin-4-il] piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

7-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-4-metil-2*H*-cromen-2-ona;

2-{1-[6-propil-2-(3-trifluormetilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[6-propil-2-(quinolin-3-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

(*S*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*S*)-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-2-metil-5-{4-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*S*)-5-(4-{3-[(1*H*-pirrol-2-il)metilamino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-2-metil-5-(4-propil-6-{3-[(tiofen-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}pirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

(*S*)-5-(4-{3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-2-metil-5-{4-[3-(3-metiltiopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(4-hidroxibenzilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-(4-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-(4-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)pirimidin-2-amina;

4-etil-6-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina;

2-{1-[6-etil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-morfolinopirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-metil-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

5-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

2-fluor-5-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

2-amino-5-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

2-{1-[2-(3-amino-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4- il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(indolin-6-ilamino) -6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

(*S*)-2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

(*S*)-2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4il]piperidin-2-il}etanol;

(*R*)-2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4il]piperidin-2-il}etanol;

3-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

N-(3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-metoxifenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*}-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-metoxifenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propil-*N*-(3-trifluormetilfenil)pirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6- propilpirimidin-

2-amina;

N-(3-metiltiofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-5-amina;

N-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trífluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina;

N-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina;

4-metil-7-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina]-2*H*-cromen-2-ona;

N-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-3-amina;

(*R*)-5-{4-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2- ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(propilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin- 2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin 2-ilamino}-2-

metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(isopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-(4-{3-[(1*H*-pirrol-2-il)metilamino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-(4-propil-6-{3-[(tiofen-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}pirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

(*R*)-5-(4-{3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(3-metiltiopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(R)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(R)-5-{4-[3-(ciclopentilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilaniino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(4-hidroxibenzilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-3-{4-[3-(propilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-3-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-2-fluor-5-{4-[3-(propilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-4-fluorbenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-*N*-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-metil-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-trifluormetilfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(R)-N-{1-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-fluor-3-trifluormetilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(R)-N-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-[l-[2-(4-amino-3-cianofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(R)-N-{1-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[3-amino-5-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

(R)-N-(1-{2-[4-amino-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

(R)-N-(1-{2-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirímidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-cloro-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-2-hidróxi-*N*-(1-{2-[4-metil-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(R)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-3-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-2-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-clorobenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-l-il)-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin- l-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-cianofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

N-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

N-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(4-fluor-3-trifluormetilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-N-(1-{2-[3-amino-5-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[4-amino-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida;

(*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-fluor-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-metilaminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-(4-fluor-3-trifluormetilfenil)-[4-(3-metilaminopiperidin-1il)-6-propilpirimidin-2-il]amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*S*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

N-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(etilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(butilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{[4-butil-6-(3-{[3-(metiltio)propil]amino}piperidin-1-il)pirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-4-fluor-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-4-cloro-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-2-amino-5-({4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*)-*N*-(3-metóxi-4-metilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-4-metil-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)–N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2 -iljamino) benzonitrila;

(*R*)-2-amino-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino) piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-fluorbenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-4-butil-*N*-(3-metóxi-4-metilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-metilbenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-4-butil-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*^{1}-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-*N*-(3,4-dimetilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil]-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-4-metóxi-*N*^{1}-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-*N*-[4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-1*H*-indazol-6-amina;

(*R*)-*N*^{4}-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il]benzeno-1,2,4-triamina;

(*R*)-*N*^{1}-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-3-fluorbenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*)-4-butil-*N*-(3,4-dimetilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-l-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-butil-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-butil-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil]-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-metoxibenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-*N*-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-1*H*-indazol-6-amina;

(*R*)-N^4-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}benzeno-1,2,4-triamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-nitrofenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-butilpirimidin-2-il]-3- nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-3-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-butilpirimidin-2il]amino}benzonitrila;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-butil-*N*-(3-metóxi-4-metilfenil)pirimidin-2-

amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-nitrobenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3,4-dimetilfenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1,3-diamina;

(*R*)-2-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-3-{[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]benzeno-1,4-diamina;

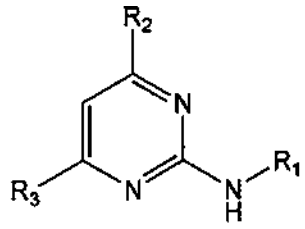
(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-pirimidin-2-amina; e

(*R*)-N^4-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]benzeno-l,2,4-triamina.

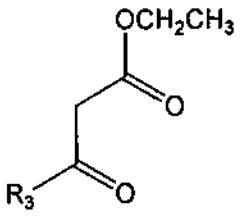
[0032] Em uso, a composição farmacêutica, o método de tratamento e o composto de acordo com a presente invenção, ainda mais preferencialmente compostos, em termos de atividade farmacológica incluem o composto (ou seu sal farmaceuticamente aceitável) descrito nas Tabelas 2-1 e 2-2.

[0033] A presente invenção inclui, dentro de seu âmbito, um processo para preparar um composto de Fórmula 1 ou seu sal

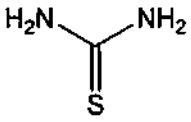
farmaceuticamente aceitável que compreende reagir um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 para obter um composto de Fórmula 4; realizar a metilação do composto de Fórmula 4 para obter um composto de Fórmula 5; reagir o composto de Fórmula 5 com R_1-NH_2 para obter um composto de Fórmula 6; realizar a halogenação do composto de Fórmula 6 para obter um composto de Fórmula 7; e reagir o composto de Fórmula 7 com R2-NH2 para obter um composto de Fórmula 1:



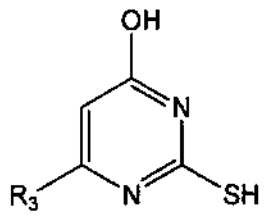
1



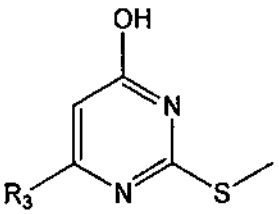
2



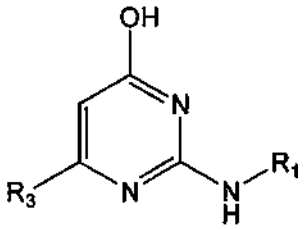
3



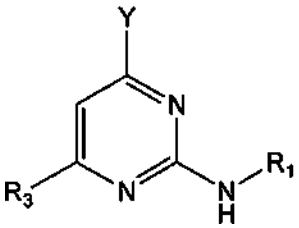
4



5



6



em que R_1, R_2 e R_3 são conforme definidos acima; e Y é halogênio.

[0034] Os compostos de Fórmula 2 e 3 encontram-se disponíveis para comercialização. A reação entre os compostos de Fórmula 2 e 3 pode ser realizada na presença de uma base e de um solvente. A base

pode ser carbonato de potássio, carbonato de sódio etc., e o solvente pode ser um solvente aquoso, como a água. Normalmente, realiza-se a reação sob aquecimento.

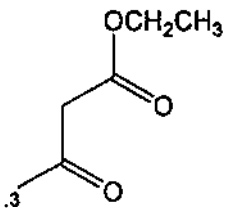
[0035] A metilação do composto de Fórmula 4 pode ser realizada usando um agente metilante, como o iodometano. A metilação pode ser realizada na presença de uma base e de um solvente. A base pode ser hidróxido de sódio, hidróxido de potássio etc., e o solvente pode ser um solvente aquoso, como a água. Normalmente, realiza-se a metilação a temperatura ambiente ou sob aquecimento.

[0036] A reação entre o composto de Fórmula 5 e R_1-NH_2 pode ser realizada na ausência de um solvente ou na presença de um solvente, como a diglima. A reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de 140ºC a 180ºC.

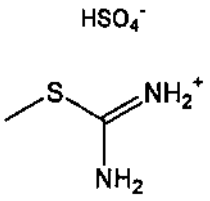
[0037] A halogenação do composto de Fórmula 6 pode ser realizada usando um agente halogenante, como o oxicloreto de fósforo. De preferência, realiza-se a halogenação a uma temperatura de cerca de 100ºC ou mais. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, a halogenação pode ser realizada na presença de *N, N*-dimetilanilina ou *N, N*-dimetilformamida em quantidade catalítica.

[0038] A reação entre o composto de Fórmula 7 e R_2-H pode ser realizada na presença de um solvente orgânico, como tetrahidrofurano anídrico, álcool e 1,4-dioxano. Normalmente, realiza-se a reação sob aquecimento. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de um catalisador metálico (por exemplo, paládio), de um ligante e de uma base, como carbonato de césio e isopropiletilamina; ou realizada sob micro-ondas na faixa de 300 W a 600 W.

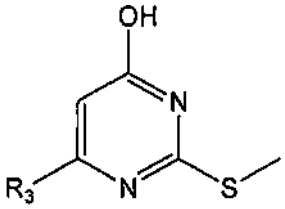
[0039] O composto de Fórmula 5 também pode ser preparado reagindo um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 8:



2



8

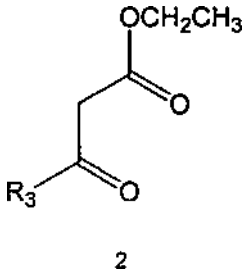


5

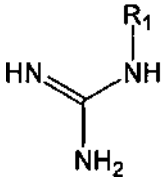
em que R3 é conforme definido acima.

[0040] O composto de Fórmula 8 encontra-se disponível para comercialização. A reação entre os compostos de Fórmula 2 e 8 pode ser realizada na presença de uma base e de um solvente. A base pode ser carbonato de potássio, carbonato de sódio etc., e o solvente pode ser um solvente aquoso, como a água. Normalmente, realiza-se a reação a temperatura ambiente ou sob aquecimento.

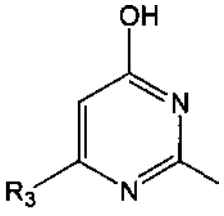
[0041] O composto de Fórmula 6 também pode ser preparado reagindo um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 9:



2



9



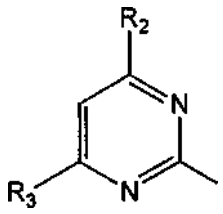
6

em que R_1 e R_3 são conforme definidos acima.

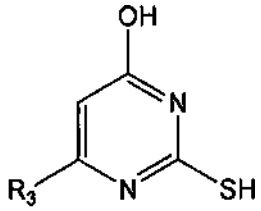
[0042] O composto de Fórmula 9 pode ser preparado com facilidade adotando métodos conhecidos, por exemplo, vide EP0560726. A reação entre os compostos de Fórmula 2 e 9 pode ser realizada na presença de uma base e de um solvente. A base pode ser metóxido de sódio, etóxido de sódio etc., e o solvente pode ser um álcool. Normal-

mente, realiza-se a reação sob aquecimento.

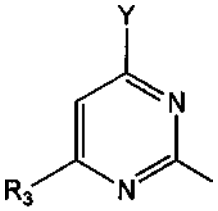
[0043] A presente invenção também propõe um processo para preparar um composto de Fórmula 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável que compreende realizar a halogenação de um composto de Fórmula 4 para obter um composto de Fórmula 10; reagir o composto de Fórmula 10 com R_2H para obter um composto de Fórmula 11; e reagir o composto de Fórmula 11 com R_1-NH_2 para obter um composto de Fórmula 1:

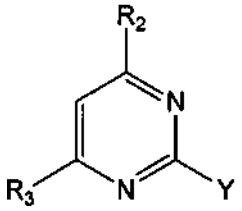


1



4





10

em que R_1, R_2 e R_3 são conforme definidos acima; e Y é halogênio.

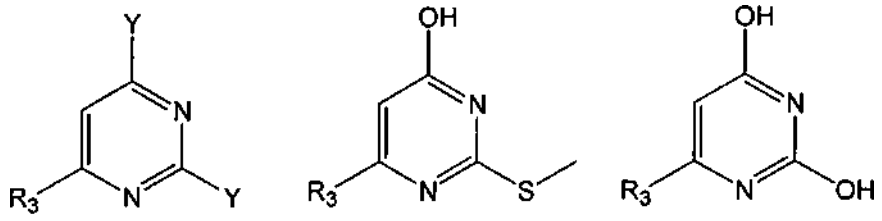
[0044] A halogenação do composto de Fórmula 4 pode ser realizada usando um agente halogenante, como o oxicloreto de fósforo. De preferência, realiza-se a halogenação a uma temperatura de cerca de 100°C ou mais. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, a halogenação pode ser realizada na presença de *N,N*-dimetilanilina ou *N,N*-dimetilformamida em uma quantidade

catalítica.

[0045] A reação entre o composto de Fórmula 10 e R_2H pode ser realizada na presença de um solvente orgânico, como tetrahidrofurano anídrico, álcool, clorofórmio ou *N,N*-dimetilformamida. Normalmente, realiza-se a reação a temperatura ambiente ou sob aquecimento. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de uma base, como trietilamina e di-isopropiletilamina.

[0046] A reação entre o composto de Fórmula 11 e R_1-NH_2 pode ser realizada na presença de um solvente orgânico, como álcool, tolueno, 1,4-dioxano e *N,N*-dimetilformamida. A reação pode ser realizada sob aquecimento. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de um catalisador metálico (por exemplo, paládio), de um ligante e de uma base (por exemplo, carbonato de césio); ou realizada sob micro-ondas na faixa de 300W a 600W.

[0047] O composto de Fórmula 10 também pode ser preparado reagindo-se um composto de Fórmula 5 com um ácido para obter um composto de Fórmula 12; e realizando-se, em seguida, a halogenação do composto de Fórmula 12:



10 5 12

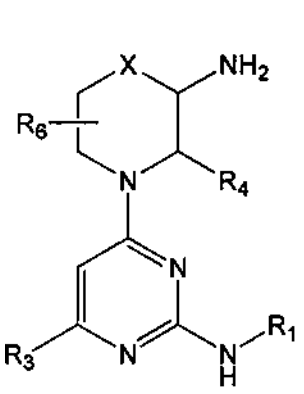
em que R_3 e Y são conforme definidos acima.

[0048] A reação entre o composto de Fórmula 5 e o ácido pode ser realizada usando um ácido orgânico (por exemplo, ácido acético etc.) e um ácido inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico etc.). A reação pode

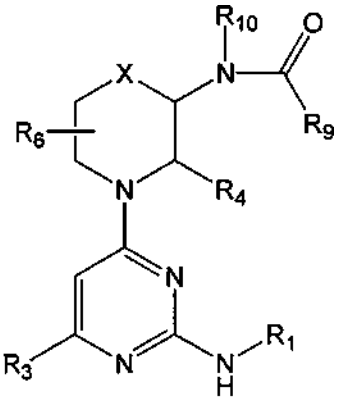
ser realizada em um solvente aquoso, como a água. Normalmente, realiza-se a reação sob aquecimento.

[0049] A halogenação do composto de Fórmula 12 pode ser realizada usando um agente halogenante, como o oxicloreto de fósforo. De preferência, realiza-se a halogenação a uma temperatura de 100°C ou mais. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, a halogenação pode ser realizada na presença de *N,N*-dimetilanilina ou N,N-dimetilformamida em uma quantidade catalítica.

[0050] De acordo com uma concretização da presente invenção, propõe-se um processo para preparar um composto de Fórmula 1b ou seu sal farmaceuticamente aceitável que compreende reagir um composto de Fórmula 1a com um ácido orgânico ou um haleto de acila:



1a



1b

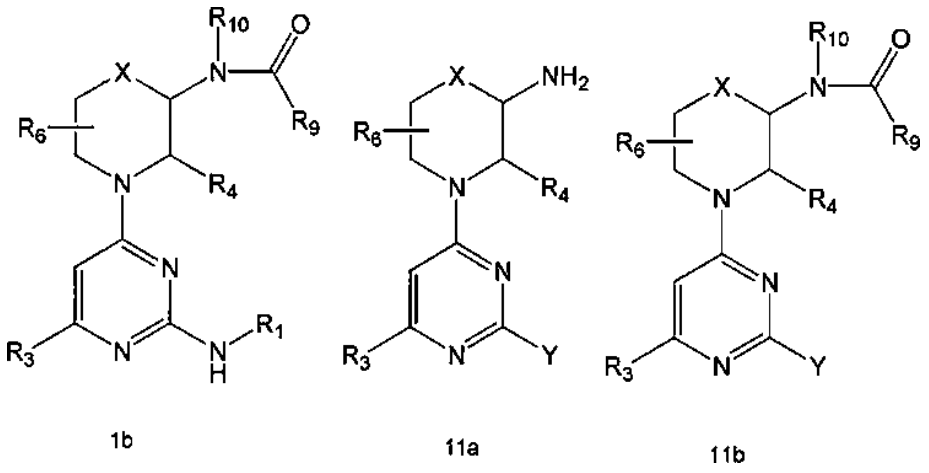
em que R_1, R_3, R_4, R_6, R_9, R_{10} e X são conforme definidos acima.

[0051] A reação entre o composto de Fórmula 1a e o ácido orgânico pode ser realizada pela reação de acoplamento à amida usando um agente de acoplamento, como hexafluorfosfato de (benzotriazol-l-ilóxi)-tris-(dimetilamino)fosfônio, hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; e uma base, como diisopropiletilamina ou trietilamina. A reação de acoplamento pode ser realizada em um solvente orgânico, como diclorometano ou *N,N*-dimetilformamida. Normalmente, realiza-se a reação de acoplamento a

temperatura ambiente.

[0052] E, além disso, a reação entre o composto de Fórmula la e o haleto de acila pode ser realizada pela reação de acoplamento à amida usando uma base orgânica (por exemplo, diisopropiletilamina, trietilamina etc.) ou uma base inorgânica (por exemplo, hidróxido de sódio). A reação de acoplamento pode ser realizada em um solvente orgânico, como diclorometano, ou em um solvente misturado com um solvente orgânico e água. Normalmente, realiza-se a reação de acoplamento a temperatura ambiente.

[0053] O composto de Fórmula lb ou seu sal farmaceuticamente aceitável também podem ser preparados reagindo-se um composto de Fórmula 11a com um ácido orgânico ou um haleto de acila para obter um composto de Fórmula 11b; e reagindo-se, então, o composto de Fórmula 1 lb com R_1-NH_2 para obter um composto de Fórmula 1b:



em que R_1, R_3, R_4, R_6, R_9, R_{10} e X são conforme definidos acima; e Y é halogênio.

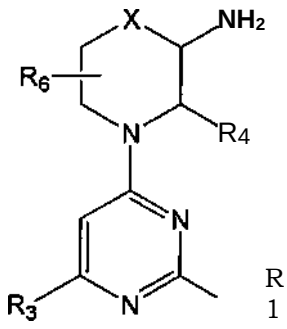
[0054] A reação entre o composto de Fórmula 11a e o ácido orgânico pode ser realizada pela reação de acoplamento à amida usando um agente de acoplamento, como hexafluorfosfato de (benzotriazol-l-

ilóxi)-tris-(dimetilamino)fosfônio, hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; e uma base, como diisopropiletilamina ou trietilamina. A reação de acoplamento pode ser realizada em um solvente orgânico, como diclorometano ou *N,N*-dimetilformamida. Normalmente, realiza-se a reação de acoplamento a temperatura ambiente.

[0055] E, além disso, a reação entre o composto de Fórmula 11a e o haleto de acila pode ser realizada pela reação de acoplamento à amida usando uma base orgânica (por exemplo, diisopropiletilamina, trietilamina etc.) ou uma base inorgânica (por exemplo, hidróxido de sódio etc.). A reação de acoplamento pode ser realizada em um solvente orgânico, como diclorometano, ou em um solvente misturado com um solvente orgânico e água. Normalmente, realiza-se a reação de acoplamento a temperatura ambiente.

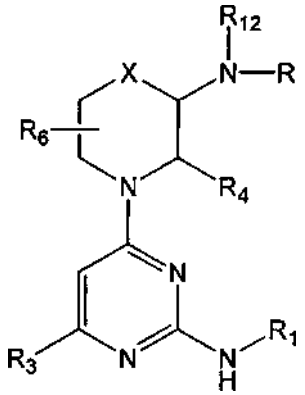
[0056] A reação entre o composto de Fórmula 11b e R_1-NH_2 pode ser realizada em um solvente orgânico, como álcool, tolueno, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida etc. Normalmente, realiza-se a reação sob aquecimento. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de um catalisador metálico (por exemplo, paládio), de um ligante e de uma base (por exemplo, carbonato de césio); ou realizada sob micro-ondas na faixa de 300W a 600W.

[0057] De acordo com outra concretização da presente invenção, propõe-se um processo para preparar um composto de Fórmula lc ou seu sal farmaceuticamente aceitável que compreende realizar uma aminação redutiva usando um aldeído ou uma cetona em relação a um composto de Fórmula la:



1a

R1

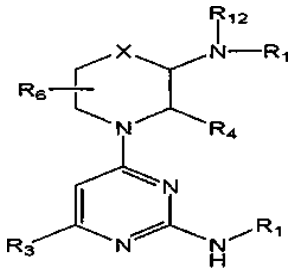


1c

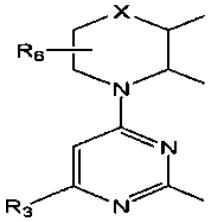
em que R_1, R_3, R_4, R_6, R_{11}, R_{12} e X são conforme definidos acima.

[0058] A aminação redutiva pode ser realizada usando um agente redutor, como borohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio e cianoborohidreto de sódio. A aminação redutiva pode ser realizada em um solvente orgânico (por exemplo, álcool) a temperatura ambiente ou a uma temperatura baixa (por exemplo, a 0°C ou menos). E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de ácido acético etc.

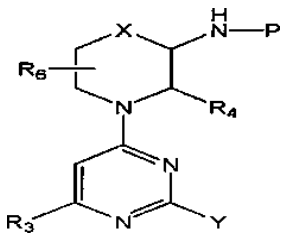
[0059] O composto de Fórmula lc ou seu sal farmaceuticamente aceitável podem ser preparados introduzindo-se um grupo de proteção à amina em um composto de Fórmula 11a para obter um composto de Fórmula 11c; realizando-se a aquilação do composto de Fórmula 11c para obter um composto de Fórmula 1ld; e reagindo-se um composto de Fórmula 1ld com R_1-NH_2, ao que segue remover o grupo de proteção à amina:



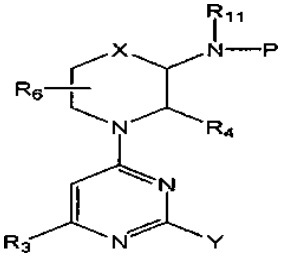
1c



11a



11c



11d

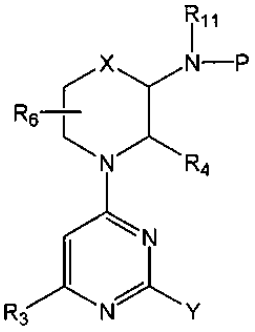
em que R_1, R_3, R_4, R_6, R_{11} e X são conforme definidos acima; Y é halogênio; e R_{12} é hidrogênio. P é um grupo de proteção à amina, como *tert*-butoxicarbonila.

[0060] A reação para introduzir um grupo de proteção à amina no composto de Fórmula 11a pode ser realizada em um solvente orgânico, como diclorometano, clorofórmio e 1,4-dioxano, a temperatura ambiente ou a uma temperatura baixa (por exemplo, a 0°C ou menos). E, além disso, a reação pode ser realizada na presença de uma base, como trietilamina, diisopropiletilamina e 4-dimetilaminopiridina.

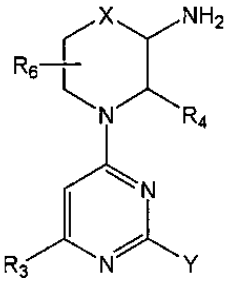
[0061] A alquilação do composto de Fórmula 11c pode ser realizada usando haleto de alquila. A alquilação pode ser realizada na presença de uma base (por exemplo, hidreto de sódio) em um solvente orgânico (por exemplo, *N,N*-dimetilformamida). A alquilação pode ser realizada a temperatura ambiente ou sob aquecimento.

[0062] A reação entre o composto de Fórmula 11d e R_1-NH_2 pode ser realizada em um solvente orgânico, como álcool, tolueno, 1,4-dioxano e *N,N*-dimetilformamida. Normalmente, realiza-se a reação sob aquecimento. E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de um catalisador metálico (por exemplo, paládio), de um ligante e de uma base (por exemplo, carbonato de césio); ou realizada sob micro-ondas na faixa de 300W a 600W. A reação para remover o grupo de proteção à amina pode ser realizada usando um ácido (por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoracético etc.) em um solvente orgânico, como acetato de etila e metanol. Normalmente, realiza-se a reação a temperatura ambiente ou a uma temperatura baixa (por exemplo, a 0°C ou menos).

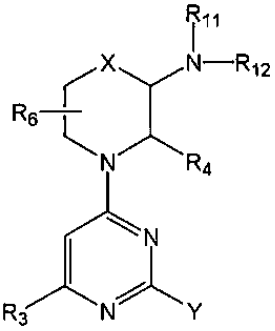
[0063] O composto de Fórmula 11d também pode ser preparado realizando-se uma aminação redutiva em relação a um composto de Fórmula 11a para obter um composto se, então, introduzir um grupo de proteção à amina no composto de Fórmula 11e:



11d



11a



11e

em que R_3, R_4, R_6, R_{11} e X são conforme definidos acima; Y é halogênio; e R_{12} é hidrogênio. P é um grupo de proteção à amina, como *tert*-butoxicarbonila.

[0064] A aminação redutiva do composto de Fórmula 11a pode ser realizada usando um agente redutor, como borohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio e cianoborohidreto de sódio. A aminação redutiva pode ser em um solvente orgânico (por exemplo, álcool) a temperatura ambiente ou a uma temperatura baixa (por exemplo, a 0°C ou menos). E, além disso, para melhorar a velocidade e/ou o rendimento da reação, esta pode ser realizada na presença de ácido acético etc.

[0065] A reação para introduzir um grupo de proteção à amina no composto de Fórmula 11e pode ser realizada em um solvente orgânico, como diclorometano, clorofórmio e 1,4-dioxano, a temperatura ambiente ou a uma temperatura baixa (por exemplo, a 0°C ou menos). E, além disso, a reação pode ser realizada na presença de uma base, como trietilamina, diisopropiletilamina e 4-dimetilaminopiridina.

[0066] Os exemplos e exemplos experimentais a seguir são dados somente para fins de ilustração e, portanto, não se destinam a limitar o âmbito da invenção.

Preparado 1. 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina

<Etapa 1> 2-(metiltio)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona

[0067] Uma mistura de 6-*n*-propil-2-tiouracila (25,0 g, 0,15 mol), hidróxido de sódio (5,9 g, 0,15 mol), iodometano (10,2 ml, 0,17 mol) e água (300 ml) foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro e, em seguida, filtrada. O sólido resultante foi seco a vácuo para obter o composto do título (25,0 g) na forma de um sólido branco. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

<Etapa 2> 2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona

[0068] Uma mistura da 2-(metiltio)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (3,7 g, 0,02 mol) preparada na Etapa 1 e 4-fluoranilina (6,7 g, 0,06 mol) foi agitada a 160ºC de um dia para o outro. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se etanol (50 ml) e carvão (1 g) a ela. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora e, então, filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se etanol (20 ml) ao resíduo resultante, que foi então agitado durante 1 hora. A mistura da reação foi filtrada para obter o composto do título na forma de um sólido cinza.

[0069] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 a 7,50 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 5,75 (s, 1H), 2,43 (t, 2H), 1,70 (q, 2H), 0,98 (t, 3H)

<Etapa 3> 4-cloro-*N*(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina

[0070] A 2-(4-Fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (2,2 g, 8,9 mmol) preparada na Etapa 2 foi adicionada a oxicloreto de fósforo (1,5 ml, 16,2 mmol), que foi então agitado a 110ºC durante 5 horas. Depois de resfriar a mistura da reação à temperatura ambiente, adicionou-se água com gelo a ela, que foi então basificada a pH 9 com hidróxido de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi

purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila) de modo a produzir 2,2 g do composto do título na forma de um sólido amarelo.

[0071] RMN de ^{1}H (400 MHz, CDC13) δ 7,65 a 7,50 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,60 (t, 2H), 1,75 (q, 2H), 0,99 (t, 3H)

Preparado 2. 4-butil-6-cloro-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina

<Etapa1>6-butil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(l*H*)-ona

[0072] Agitou-se uma mistura de tioureia (2,4 g, 31,5 mmol), carbonato de potássio (5,5 g, 39,5 mmol), ácido 3-oxoheptanoico etil éster (6,8 g, 39,5 mmol) e água (40 ml) a 100°C durante 1 hora. Depois de resfriar a mistura da reação à temperatura ambiente, adicionou-se água (6 ml) e ácido clorídrico concentrado (6 ml) a ela, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com *n*-hexano e, então, filtrado. O sólido branco resultante foi seco *a vácuo* de modo a produzir 1 g do composto do título. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

<Etapa 2>6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona

[0073] Uma mistura da 6-butil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(l*H*)-ona (0,4 g, 2,2 mmol) preparada na Etapa 1, hidróxido de sódio (0,1 g, 2,2 mmol), iodometano (0,15 ml, 2,4 mmol) e água (3 ml) foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, filtrada. O sólido branco resultante (0,2 g) foi seco *a vácuo* e, então, usado na reação subsequente sem nova purificação.

<Etapa 3> 6-butil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona

[0074] Uma mistura da 6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona(0,16 g, 0,81 mmol) preparada na Etapa 2 e 4-fluoranilina (0,28 g, 2,5 mmol)

foi agitada a 160ºC de um dia para o outro. Depois de resfriar a mistura da reação à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (3 ml) a ela. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora e, então, filtrada para obter 0,2g do composto do título na forma de um sólido branco.

[0075] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 a 7,50 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 5,75 (s, 1H), 2,46 (t, 2H), 1,70 a 1,60 (m, 2H), 1,39 (q, 2H), 0,95 (t, 3H)

<Etapa 4> 4-butil-6-cloro-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina

[0076] O composto do título (0,17 g), na forma de um óleo amarelo, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 3 do Preparado 1 usando a 6-butil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (0,2 g, 0,8 mmol) preparada na Etapa 3.

[0077] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,65 a 7,50 (m, 2H), 7,0920 (brs, 1H), 7,03 (t, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,62 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 2H), 1,40 (q, 2H), 0,95 (t, 3H)

Preparado 3. 2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-piperidin-2-il]etanol

<Etapa 1> 2,4-dicloro-6-propilpirimidina

[0078] Adicionou-se lentamente oxicloreto de fósforo (100 ml) a 6-propil-2-tiouracila (17,7 g, 0,1 mol) a temperatura ambiente, a qual agitou-se a mistura a 110ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi adicionada a água com gelo e, então, neutralizada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura da reação foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 50/1) de modo a obter 10,3 g do composto do título na forma de um óleo amarelo-claro.

<Etapa 2> 2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol

[0079] Dissolveu-se a 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (3 g, 15,7 mmol) preparada na Etapa 1 em clorofórmio (20 ml) e, então, adicionou-se 2-piperidinaetanol (5,07 g, 39,3 mmol) a ela a 0°C. A mistura da reação foi agitada a 60°C de um dia para o outro e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 1/1) de modo a obter 2,3 g do composto do título na forma de um óleo amarelo-claro.

[0080] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 6,27 (s, 1H), 4,92 (br, 1H), 3,83 (br, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,79 a 1,62 (m, 6+2H), 1,53 (m, 1H), 0,96 (t, 3H)

Preparado 4. 3-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)benzonitrila

<Etapa 1> 3-(6-oxo-4-propil-l,6-dihidropirimidin-2-ilamino)

[0081] Uma mistura da 2-(metiltio)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (6,4 g, 34,7 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 1 e 3-aminobenzonitrila (12,3 g, 104,1 mmol) foi agitada a 160°C de um dia para o outro. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se etanol (50 ml) a ela. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora e, então, filtrada de modo a obter 3,5 g do composto do título na forma de um sólido marrom-claro.

[0082] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,90 a 7,80 (m, 1H), 7,55 a 7,45 (m, 1H), 7,45 a 7,35 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,49 (t, 2H), 1,80 a 1,65 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

<Etapa 2> 3-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)benzonitrila

[0083] A 3-(6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-2-ilamino) benzonitrila (3,3 g, 13,0 mmol) preparada na Etapa 1 foi adicionada a oxicloreto de fósforo (10 ml). A mistura da reação foi agitada a 110°C durante 2 horas e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura

da reação foi adicionada a água com gelo e, então, basificada a pH 9 com hidróxido de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/ acetato de etila = 10/1) de modo a obter 3,2 g do composto do título na forma de um sólido amarelo.

[0084] RMN de ^{1}H (400 MHz, CDC_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,75 a 7,65 (m,1H), 7,50 a 7,20 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 2,65 (t, 2H), 1,78 (q, 2H), 1,01 (t, 3H)

Preparado 5. 2-cloro-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidina

[0085] Dissolveu-se a 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (2 g, 10,5 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 3 em tetrahidrofurano (20 ml) e, então, adicionou-se piperidina (1 g, 11,7 mmol) a ela a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada sob aquecimento a 60ºC de um dia para o outro e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 2/1) de modo a obter 2 g do composto do título na forma de um óleo amarelo-claro. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

Preparado 6. *N*-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-6-amina

< Etapa 1> 2-(l*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona

[0086] Uma mistura da 2-(metiltio)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (1 g, 5,43 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 1 e 6-aminoindol (789 mg, 5,97 mmol) foi agitada a 150ºC de um dia para o outro e, então, resfriada à temperatura ambiente. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica

(diclorometano/metanol = 40/1) de modo a produzir 1,4 g do composto do título na forma de um sólido marrom-claro.

[0087] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,44 (dd, 1H), 1,75 a 1,70 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

<Etapa 2> *N*-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-6-amina

[0088] Uma solução da 2-(1*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (1,2 g, 4,47 mmol) preparada na Etapa 1, oxicloreto de fósforo (822 mg, 5,37 mmol) e diisopropiletilamina (1,9 ml, 10,7 mmol) em 1,4-dioxano (45 ml) foi mantida sob refluxo e agitação durante 30 minutos. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/ acetato de etila = 4/1) de modo a obter 1,1 g do composto do título na forma de um sólido branco.

[0089] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,17 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,59 (dd, 2H), 1,81 a 1,71 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Preparado 7. 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila

<Etapa 1> 2-metil-5-(6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-2- ilamino) benzonitrila

[0090] Uma mistura da 2-(metiltio)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (5 g, 27,1 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 1 e 5-amino-2-metilbenzonitrila (7 g, 53 mmol) foi agitada a 160°C de um dia para o outro. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se etanol (30 ml) a ela. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora e, então, filtrada de modo a obter 6,3 g do composto do título na forma de um sólido amarelo-claro.

[0091] RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, 1H), 7,70 a 7,60 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 2,50 a 2,40 (m, 5H), 1,73 (q, 2H), 0,99 (t, 3H)

<Etapa 2> 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metil-benzonitrila

[0092] A 2-metil-5-(6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-2-ilamino) benzonitrila (6,3 g, 23,5 mmol) preparada na Etapa 1 foi adicionada a oxicloreto de fósforo (10 ml). A mistura da reação foi agitada a 110°C durante 2 horas e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura da reação foi adicionada a água com gelo e, então, basificada a pH 9 com hidróxido de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida de modo a obter 6 g do composto do título na forma de um sólido amarelo. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

Preparado 8. 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-fluorbenzonitrila

<Etapa 1> 2-fluor-5-(6-oxo-4-propil-l,6-dihidropirimidin-2- ilamino) benzonitrila

[0093] Uma mistura da 2-(metiltio)-6-propilpirimidin-4(3*H*)-ona (8,8 g, 47,8 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 1 e 5-amino-2-fluorbenzonitrila (7,9 g, 57,2 mmol) foi agitada a 160°C de um dia para o outro. Resfriou-se a mistura da reação a 70°C e, então, adicionou-se etanol (50 ml) a ela. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora e, então, filtrada de modo a obter 10 g do composto do título na forma de um sólido marrom-claro. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

[0094] <Etapa 2> 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-fluorbenzonitrila

[0095] O composto do título (10,8 g) na forma de um sólido

marrom-claro foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Preparado 4 usando a 2-fluor-5-(6-oxo-4-propil-l,6-dihidropirimidin-2-ilamino)benzonitrila (10 g, 36,7 mmol) preparada na Etapa 1.

[0096] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,20 a 8,10 (m, 1H), 7,75 a 7,65 (m, 1H), 7,30 a 7,10 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,64 (t, 2H), 1,N (q, 2H), 1,00 (t, 3H)

Preparado 9. 4-cloro-6-etil-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina

<Etapa 1> 6-etil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4-ol

[0097] Uma mistura de acetato de etilpropionila (1,03 ml, 7,18 mmol), *N*-(4-fluorfenil)guanidina (1 g, 6,53 mmol), metóxido de sódio (0,39 g, 7,18 mmol) e etanol (30 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em água, acidulado a pH 4 com uma solução de ácido clorídrico a 1 N e, então, filtrado. O sólido branco resultante (0,82 g) foi seco *a vácuo* e, então, usado na reação subsequente sem nova purificação.

< Etapa 2> 4-cloro-6-etil-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina

[0098] O 6-etil-2-(4-fluorfenilamino)-pirimidin-4-ol (0,82 g, 3,52 mmol) preparado na Etapa 1 foi adicionado a oxicloreto de fósforo (1,5 ml, 16,2 mmol), que foi então agitado a 110ºC durante 1 hora. Depois de resfriar a mistura da reação à temperatura ambiente, ela foi adicionada a água com gelo e, então, basificada a pH 9 com hidróxido de potássio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de

etila/*n*-hexano = 2/1) de modo a obter 432,2 mg do composto do título na forma de um sólido branco.

[0099] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,61 (m, 2H), 1,23 (t, 3H)

Preparado 10. 4-cloro-*N*-(4-íluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina

<Etapa 1> 2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-ol

[00100] O composto do título (8,2 g) foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 1 do Preparado 9 usando acetoacetato de etila (10 g, 76,8 mmol), *N*-(4-fluorfenil)guanidina (10,7 g, 69,8 mmol) e metóxido de sódio (4,2 g, 7,18 mmol). O produto foi usado na etapa subsequente sem nova purificação.

<Etapa 2> 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina

[00101] O composto do título (4,5 g), na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Preparado 9 usando o 2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-ol (8,2 g, 37,4 mmol) preparado na Etapa 1 e oxicloreto de fósforo (15,9 ml, 172,0 mmol).

[00102] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,57 a 7,54 (m, 2H), 7,21 (brs, 1H), 7,05 a 7,01 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,39 (s, 3H)

Preparado 11. 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina

[00103] A 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (1 g, 5,23 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 3 e morfolina (683 mg, 7,85 mmol) foram dissolvidas em etanol (30 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 2/1) de modo a obter 550 mg do composto do título.

[00104] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,22 (s, 1H), 3,75 (d, 4H), 3,55 (d, 4H), 2,54 (dd, 1H), 1,76 a 1,66 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

Preparado 12. 3-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrila

<Etapa 1> 6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona

[00105] Uma solução de 3-oxoheptanoato de etila (10 g, 58,1 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudoureia (11,7 g, 63,9 mmol) e carbonato de sódio (9,8 g, 92,9 mmol) em água (116 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 2 dias e, então, filtrada. O sólido branco resultante foi lavado com água e, então, seco a vácuo de modo a obter o composto do título (11 g). O produto foi usado na etapa subsequente sem nova purificação.

<Etapa 2> 3-(4-butil-6-oxo-l,6-dihidropirimidin-2-ilamino)benzonitrila

[00106] Uma solução da 6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona (500 mg, 2,52 mmol) preparada na Etapa 1 e 3-aminobenzonitrila (298 mg, 2,52 mmol) em n-butanol (3 ml) foi agitada a 170°C de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 50/1) de modo a obter 310 mg do composto do título na forma de um sólido marrom.

[00107] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,47 (brs 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,58 (dd, 2H), 1,74 a 1,70 (m, 2H), 1,46 a 1,40 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)

<Etapa 3> 3-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrila

[00108] O composto do título, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Preparado 9 usando a 3-(4-butil-6-oxo-l,6-dihidropirimidin-2-ilamino)benzonitrila preparada na Etapa 2 e oxicloreto de fósforo.

[00109] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (brs, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,67 (t, 2H), 1,80 a 1,65 (m, 2H), 1,50 a 1,30 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); (Rendimento: 80%)

Preparado 13. 5-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila

<Etapa 1> 5-(4-butil-6-oxo-l,6-dihidropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila

[00110] Uma mistura da 6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona (800 mg, 4,03 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 12 e 5-amino-2-metilbenzonitrila (586 mg, 4,44 mmol) foi agitada a 170ºC durante 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 100/1) de modo a obter 650 mg do composto do título na forma de um sólido marrom.

[00111] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 2,55 a 2,48 (m, 5 H), 1,70 a 1,65 (m, 2H), 1,44 a 1,37 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)

<Etapa 2> 5-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila

[00112] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Preparado 9 usando a 5-(4-butil-6-oxo-l,6-dihidropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila preparada na Etapa 1 e oxicloreto de fósforo.

[00113] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H),7,25 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,65 (dd, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,75 a 1,68 (m, 2H), 1,45 a 1,36 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); (Rendimento: 85%)

Preparado 14. 2-cloro-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidina

[00114] Uma solução da 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (1 g, 5,23 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 3, 2-etilpiperidina (888 mg,

7,85 mmol) e diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,46 mmol) em clorofórmio (52 ml) foi agitada a 60ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, filtrada. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 10/1) de modo a obter 700 mg do composto do título na forma de um sólido branco.

Preparado 15. 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-3-metilpiperazino-l-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila

[00115] Uma solução da 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (0,8 g, 4,19 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 3, 3-metilpiperazina-l-carboxilato de (R)-*tert*-butila (0,92 g, 4,61 mmol) e diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,38 mmol) em clorofórmio (52 ml) foi agitada a 60ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-exano/acetato de etila = 4/1) de modo a obter 1,3 g do composto do título na forma de um líquido incolor.

[00116] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,21 (s, 1H), 4,47 a 3,90 (m, 4H), 3,25 a 2,96 (m, 3H), 2,54 (dd, 1H), 1,75 a 1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, 3H), 0,96 (t, 3H)

Preparado 16. 2,5-diaminobenzonitrila

[00117] Uma mistura de 5-nitroantranilonitrila (200 mg, 1,23mmol) e paládio/carvão (10 mg, 10% em peso) em metanol (3 ml) foi agitada a temperatura ambiente sob pressão de hidrogênio de um dia para o outro e, então, filtrada através de uma camada de Celite. O líquido filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/2) de modo a obter 160,3 mg do composto

do título na forma de um sólido amarelo-claro.

[00118] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,79 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,01 (brs, NH), 3,45 (brs, NH)

Preparado 17. (*S*)-2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol

[00119] Uma solução da 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (300 mg, 1,57 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparação 3, hidrocloreto de (*S*)-2-piperidinaetanol (286 mg, 1,73 mmol) e trietilamina (460 ul, 3,30 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (7 ml) foi agitada a 80°C de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 2/5) de modo a obter 251,7 mg do composto do título na forma de um óleo incolor.

[00120] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 6,29 (s, 1H), 4,91 (brs, 1H), 3,87 (brs, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,52 (t, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,69 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 0,96 (t, 3H)

Preparado 18. (*R*)-2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-piperidin-2-il]etanol

[00121] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que o Preparado 17 usando a 2,4-dicloro-6-propilpirimidina preparada na Etapa 1 do Preparado 3 e hidrocloreto de (*R*)-2-piperidinaetanol.

[00122] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,28 (s, 1H), 4,92 (brs, 1H), 3,86 (brs, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,52 (t, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,69 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 0,96 (t, 3H); (Rendimento: 32%)

Preparado 19. l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)decahidroquinolina

[00123] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que o Preparado 17 usando a 2,4-dicloro-6-propilpirimidina preparada na Etapa 1 do Preparado 3 e decahidroquinolina.

[00124] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 6,03 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,07 (d, 1H), 1,86 a 1,65 (m, 9H), 1,45 a 1,13 (m, 5H), 0,97 (t, 3H); (Rendimento: 34%)

Preparado 20. l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butila

[00125] Dissolveu-se a 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (1,5 g, 7,85 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 3 em etanol (10 ml) e, então, adicionou-se (3*S*)-(-)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidina (3g, 15,7 mmol) a ela a 0ºC. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1) de modo a obter 1,1 g do composto do título na forma de um sólido branco.

[00126] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,29 (s, 1H), 4,58 (br, 1H), 3,78 a 3,41 (m, 6H), 2,52 (t, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (br, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 0,95 (t, 3H); (Rendimento: 75%)

Preparado 21.1 -etil-1*H*-indol-6-amina

< Etapa 1> l-etil-6-nitro-l*H*-indol

[00127] Dissolveu-se 6-nitroindol (200 mg, 1,23 mmol) em *N, N*-dimetilformamida anídrica (2 ml) e, então, adicionaram-se hidreto de sódio a 60% em peso (71 mg, 1,85 mmol) e iodoetano (120 ul, 1,48 mmol) a ele a 0ºC. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água à mistura da

reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida de modo a obter 210 mg do composto do título na forma de um sólido amarelo-claro. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

<Etapa 2> l-etil-l*H*-indol-6-amina

[00128] Ao l-etil-6-nitro-lH-indol (210 mg, 1,1 mmol) preparado na Etapa 1, adicionou-se uma solução metanol/água (1:1; 5 ml). Adicionaram-se ferro (25 mg) e cloreto de amδnio (127 mg, 2,38 mmol) à suspensão resultante, que foi então mantida sob refluxo e agitação durante 4 horas. Depois de resfriar a mistura da reação à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de sódio a ela, que foi então agitada durante 30 minutos. A mistura da reação foi filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida de modo a obter 100 mg do composto do título na forma de um óleo amarelo-claro. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

Preparado 22. 2,3-dimetilbenzofurano-5-amina

<Etapa 1> 3-(4-nitrofenóxi)-butan-2-ona

[00129] Adicionaram-se acetona (16 ml) e 3-cloro-2-butanona (1,75 ml, 17,3 mmol) a uma mistura de 4-nitrofenol (2 g, 14,4 mmol), carbonato de potássio (6 g, 43,2 mmol) e iodeto de potássio (40 mg), que foi então mantida sob refluxo e agitação durante 10 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, filtrada através de uma camada de Celite. O líquido filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 10/1) de modo a obter 2,1 g do composto do título na forma de um óleo amarelo-claro.

<Etapa 2> 2,3-dimetil-5-nitrobenzofurano

[00130] Dissolveu-se a 3-(4-nitrofenóxi)-butan-2-ona (2,1 g, 0,01 mol) preparada na Etapa 1 em tolueno (20 ml) e, então, adicionou-se ácido polifosfórico (50 g) a ela. A mistura da reação foi agitada a 100°C durante 5 horas e, então, resfriada à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura da reação, que foi então extraída com dietil éter. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 5/1) de modo a obter 1,8 g do composto do título na forma de um óleo amarelo-claro.

<Etapa 3> 2,3-dimetilbenzofurano-5-amina

[00131] Dissolveu-se o 2,3-dimetil-5-nitrobenzofurano (1,8 g, 9,3 mmol) preparado na Etapa 2 em um solvente misturado com metanol e tetrahidrofurano (1:1, 50 ml) e, então, adicionou-se paládio/carvão (1,5 g). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio (30 bares) durante 3 horas e, então, filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida de modo a obter 1,5 g do composto do título na forma de um sólido amarelo-claro. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

Preparado 23. l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il(ciclopropilmetil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila

<Etapa 1> (*R*)-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-amina

[00132] Adicionou-se diisopropiletilamina (9,1 ml, 52,2 mmol) a uma solução da 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (3,31 g, 17,3 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 3 e dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina (3 g, 17,3 mmol) em etanol (90 ml), que foi então

agitada a 50ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

<Etapa 2> (*R*)-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-*N*-(ciclopropilmetil) piperidin-3-amina

[00133] Agitou-se uma solução da (*R*)-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-amina (510 mg, 2,01 mmol) preparada na Etapa 1 e carboxaldeído de ciclopropano (0,15 ml, 2,01 mmol) em metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, adicionou-se triacetoxiborohidreto de sódio (850 mg, 4,02 mmol) a ela. A reação da mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada a ela a fim de concluir a reação. A mistura da reação foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, seca em sulfato de sódio anídrico, filtrada e, então, concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/metanol = 50/1) de modo a produzir 360 mg do composto do título na forma de um óleo amarelo.

[00134] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 6,10 (s, 1H), 4,24 a 3,92 (m,2H), 2,97 (t, 1H), 2,79 (t, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,41 a 1,21 (m, 3H), 0,83 (m, 4H), 0,37 (d, 2H), 0,00 (d, 2H)

<Etapa 3> l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il(ciclopropilmetil) carbamato de (*R*)-*tert*-butila

[00135] Adicionou-se di-*tert*-butilbicarbonato (307 mg, 1,41 mmol) a 0ºC a uma solução da (*R*)-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-*N*-(ciclopropilmetil)piperidin-3-amina (360 mg, 1,17 mmol) preparada na

Etapa 2 e 4-dimetilaminopiridina (29 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (6 ml). Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, adicionou-se diclorometano a ela. A mistura da reação foi lavada com uma solução de ácido clorídrico a 1 N, seca em sulfato de magnésio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/*n*-hexano = 1/3) de modo a obter 218 mg do composto do título na forma de um óleo amarelo.

[00136] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,27 (s, 1H), 4,45 a 4,32 (brs, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,24 a 3,04 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,26 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,96 (t, 3H), 0,61 (m, 2H), 0,29 (m, 2H)

Preparado 24. (*R*)-*N*-[l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida

<Etapa 1> 6-butilpirimidin-2,4-diol

[00137] Uma mistura da 6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona (2,1 g, 10,6 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 12, ácido acético (15 ml) e água (7 ml) foi mantida sob refluxo e agitação durante 2 anos. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi seco a vácuo de modo a produzir 1,7 g do composto do título na forma de um sólido amarelo-claro.

[00138] RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (brs, OH), 10,78 (brs, OH), 5,31 (s, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,88 (t, 3H)

<Etapa 2> 4-butil-2,6-dicloropirimidina

[00139] Uma mistura do 6-butilpirimidin-2,4-diol (1,7 g, 10,2 mmol) preparado na Etapa 1 e oxicloreto de fósforo (5 ml) foi mantida sob

refluxo e agitação durante 1 hora. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente, adicionada a água com gelo e, então, basificada a pH 8 com bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de magnésio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/*n*-hexano = 1/50) de modo a obter 1,4 g do composto do título na forma de um óleo marrom.

[00140] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (s, 1H), 2,75 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H)

<Etapa 3> (*R*)-l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-amina

[00141] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 1 do Preparado 23 usando a 4-butil-2,6-dicloropirimidina preparada na Etapa 2 e dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina. O produto foi utilizado na reação subsequente sem nova purificação.

<Etapa 4> (*R*)-*N*-[1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida

[00142] Adicionou-se cloreto de acetila (0,36 ml, 5,1 mmol) a 0°C a uma solução da (*R*)-l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-amina (1,2 g, 4,6 mmol) preparada na Etapa 3 e trietilamina (0,96 ml, 6,9 mmol) em diclorometano (30 ml). Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente durante 3 horas e, então, adicionou-se diclorometano a ela. A mistura da reação foi lavada com água, seca em sulfato de magnésio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/*n*-hexano = 5/1) de modo a obter 0,8 g do composto do título na forma de um sólido branco.

[00143] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,31 (s, 1H), 5,60 (brs, NH), 3,98 (m, 1H), 3,85 a 3,82 (m, 2H), 3,54 a 3,42 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,98

(s, 3H+1H), 1,66 a 1,57 (m, 3H+2H), 1,36 (m, 2H), 0,93 (t, 3H)

Preparado 25. (*R*)-*N*-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperi-din-3-il]-2-hidroxiacetamida

[00144] Uma mistura da (*R*)-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-amina (1,33 g, 5,23 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 23, ácido glicólico (0,44 g, 5,79 mmol), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'etilcarbodiimida (1,1 g, 5,79 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,78 g, 5,79 mmol), diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,3 mmol) e diclorometano (30 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 20/1) de modo a produzir 0,6 g do composto do título na forma de um sólido branco.

[00145] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,57 (s, NH), 6,31 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,70 a 1,69 (m, 4H), 0,95 (m, 3H)

Preparado 26. [l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]carbamato de (*R*)-*tert*-butila

[00146] Adicionou-se di-*tert*-butilbicarbonato (410 mg, 1,88 mmol) a 0ºC a uma solução da (*R*)-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-amina (400 mg, 1,57 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 23 e trietilamina (2,63 ml, 1,88 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/*n*-hexano = 1/3) de modo a obter 440 mg do composto do título na forma de um sólido amarelo-claro.

[00147] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,29 (s, 1H), 4,60 (brs, 1H),.3,9O a 3,30 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,00 a 1,90 (m, 1H), 1,85 a 1,50 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (t, 3H)

Preparado 27. [l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-iljcarbamato de (*R*)-*tert*-butila

[00148] Adicionou-se bicarbonato de di-*tert*-butila (6,4 g, 29,3 mmol) a temperatura ambiente a uma solução da (R)-l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-amina (6,6 g, 24,4 mmol) preparada na Etapa 3 do Preparado 24 e trietilamina (4,1 ml, 29,3 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 1/6) de modo a obter 7 g do composto do título na forma de um sólido amarelo-claro.

[00149] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,29 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,63 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (m, 2H), 0,93 (t, 3H)

Preparado 28. [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila

[00150] Adicionou-se hidreto de sódio (114 mg, 2,96 mmol, 60% em peso) a 0ºC a uma solução do [l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il)]carbamato de (*R*)-*tert*-butila (700 mg, 1,97 mmol) preparado no Preparado 26 em *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Agitou-se a mistura da reação durante 30 minutos e adicionou-se iodometano (184 ul, 2,28 mmol) a ela. Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, adicionou-se água a ela. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi lavada com água, seca em

sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 5/1) de modo a obter 550 mg do composto do título na forma de um sólido branco.

[00151] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,96 (t, 3H)

Preparado 29. [l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila

[00152] Adicionou-se hidreto de sódio (344 mg, 8,95 mmol, 60% em peso) a 0°C a uma solução do [l-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (2,2 g, 5,96 mmol) preparado no Preparado 27 em *N,N*-dimetilformamida (40 ml). Agitou-se a mistura da reação durante 30 minutos e adicionou-se iodometano (558 ul, 8,95 mmol) a ela. Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, adicionou-se água a ela. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 5/1) de modo a obter 2,1 g do composto do título na forma de um sólido branco.

[00153] RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (s, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,84 (br, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,N (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (t, 3H)

Preparado 30. [l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila

[00154] Adicionou-se hidreto de sódio (114 mg, 2,96 mmol, 60% em

peso) a 0ºC a uma solução do [l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il)]carbamato de (*R*)-*tert*-butila (700 mg, 1,97 mmol) preparado no Preparado 26 em *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Agitou-se a mistura da reação durante 30 minutos e adicionou-se iodoetano (237 *ul,* 2,28 mmol) a ela. Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, adicionou-se água a ela. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 5/1) de modo a obter 510 mg do composto do título na forma de um sólido branco.

Preparado 31. (*R*)-*N*-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida

[00155] Adicionaram-se cloreto de acetila (215 ul, 3,02 mmol) e trietilamina (958 ul, 6,88 mmol) a uma solução da (R/-l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-amina (700 mg, 2,75 mmol) preparada na Etapa 1 do Preparado 23 em diclorometano (5 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e, então, diluída com diclorometano (5 ml). Adicionou-se água à mistura da reação. A camada orgânica separada foi seca em sulfato de magnésio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 5/1) de modo a obter 550 mg do composto do título na forma de um sólido branco.

[00156] RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,54 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,79 (br, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

[00157] O método sintético para os compostos (incluindo seus sais) da presente invenção é descrito nos exemplos funcionais a seguir. E,

além disso, os compostos dos exemplos funcionais a seguir e os dados de seus espectros de RMN são dados nas Tabelas subsequentes de 1-1 a 1-37.

Exemplo 1

[00158] Uma solução da 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina (20 mg, 0,08 mmol) preparada no Preparado 1 e piperidina (30 mg, 0,35 mmol) em isopropanol (0,5 ml) foi agitada a 100ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1) de modo a obter 11,2 mg do composto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 2 a 6

[00159] Os produtos dos Exemplos de 2 a 6 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 1 usando a 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina preparada no Preparado 1; e morfolina, azepano, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina ou tiomorfolina.

Exemplo 7

[00160] Uma solução da 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina (20 mg, 0,08 mmol) preparada no Preparado 1 e 2,5-dimetilpiperazina (30 mg, 0,26 mmol) em isopropanol (0,5 ml) foi agitada a 100ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1) e, então, dissolvido em acetato de etila (2 ml). A solução resultante foi saturada com gás de cloreto de hidrogênio e, então, filtrada de modo a obter 5,2

mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 8 a 12

[00161] Os produtos dos Exemplos de 8 a 12 foram preparados de acordo com os mesmo procedimentos que no Exemplo 7 usando a 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina preparada no Preparado 1; e 1,2,3,6-tetrahidropiridina, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, 4-fenilpiperidina ou morfolina.

Exemplos de 13 a 19

[00162] Os produtos dos Exemplos de 13 a 19 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 1 usando a 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina preparada no Preparado 1; e piperazina, 2-etilpiperidina, 2-piperidinaetanol, piperidina-2-carboxilato de etila, piperidina-4-carboxamida, 4-piperidinametanol ou piperidona.

Exemplos de 20 a 23

[00163] Os produtos dos Exemplos de 20 a 23 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 1 usando a 4-butil-6-cloro-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina preparada no Preparado 2; e piperidina, 2-etilpiperidina, 2-piperidinaetanol ou morfolina.

Exemplo 24

[00164] Uma solução do 2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-piperidin-2-il]etanol (20 mg, 0,07 mmol) preparado no Preparado 3 e 4-cloro-3-nitroanilina (20 mg, 0,17 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em

coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 4/1) de modo a obter 6,2 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplo 25

[00165] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 24 usando o 2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 3 e 3-(metiltio)anilina.

Exemplos de 26 a 31

[00166] Os produtos dos Exemplos de 26 a 31 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 1 usando a 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina preparada no Preparado 1; e 2,6-dimetilmorfolina, 8-azabiciclo[3,2,l]octan-3-ol, 3-acetamidopiperidina, 1,3-di-4-piperidilpropano, 3-(benzilóxi)piperidina ou 3-oxa-8-azabiciclo[3,2,l]octano.

Exemplo 32

[00167] Uma mistura da 2-cloro-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidina (15 mg, 0,06 mmol) preparada no Preparado 5 e 5-aminoindol (20 mg, 0,15 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 50/1) de modo a obter 5,3 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 33 a 47

[00168] Os produtos dos Exemplos de 33 a 47 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 32 usando a 2-

cloro-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidina preparada no Preparado 5; e 3-cloro-4-metilanilina, 6-aminoquinolina, 3-(trifluormetil)anilina, 2-(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina, 3-(metiltio)anilina, 5-metóxi-2-metilanilina, 5-cloro-2-metilanilina, 4-fluor-3-nitroanilina, 4-metoxianilina, 3-metoxianilina, 3-cloroanilina, 3-nitroanilina, 4-cloro-3-nitroanilina, 3-aminobenzonitrila ou 4-metil-3-nitroanilina.

Exemplo 48

[00169] Uma solução da 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina (30 mg, 0,13 mmol) preparada no Preparado 10, 1-etilpiperazina (28,8 mg, 0,25 mmol) e diisopropiletilamina (65,7 ul, 0,38 mmol) em tetrahidrofurano (1 ml) foi agitada a 75°C durante 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 50/1) de modo a obter 50,1 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplos de 49 a 60

[00170] Os produtos dos Exemplos de 49 a 60 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 48 usando a 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina preparada no Preparado 10; e hidrocloreto de 1-(4-metoxifenil)piperazina, 1-(4-fluorfenil) piperazina, morfolina, 4-piperidona, piperidina, hidrocloreto de azetidina, hidrocloreto de 3-hidroxipiperidina, 4-hidroxipiperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina, *cis*-3,5-dimetilpiperidina ou hexametilenoimina.

Exemplo 61

[00171] Uma mistura da 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina (30 mg, 0,13 mmol) preparada no Preparado 10, 2-etilpiperidina

(28,5 mg, 0,25 mmol) e diisopropiletilamina (65,7 ul, 0,38 mmol) em isopropanol (1 ml) foi reagida em um reator de micro-ondas (300 W) durante 2 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 4/1) de modo a obter 30,1 mg do composto na forma de um líquido incolor.

Exemplos de 62 a 72

[00172] Os produtos dos Exemplos de 62 a 72 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 61 usando a 4-cloro-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina preparada no Preparado 10; e *cis*-2,6-dimetilpiperidina, 4-fenilpiperidina, hidrato de piperazina, 1-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 2,6-dimetilpiperazina, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 2- piperidinaetanol ou 2-piperidinametanol.

Exemplos 73 e 74

[00173] Os produtos dos Exemplos 73 e 74 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 61 usando a *N*-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-6-amina preparada no Preparado 6; e decahidroquinolina ou 2-piperidinaetanol.

Exemplo 75

[00174] Dissolveu-se o 2-{1-[2-(1*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol (20 mg, 0,05 mmol) preparado no Exemplo 74 em acetato de etila (1 ml) e, então, adicionou-se cloreto de hidrogênio a ele. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, filtrada de modo a obter 8 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplos de 76 a 78

[00175] Os produtos dos Exemplos de 76 a 78 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 61 usando a *N*-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-6-amina preparada no Preparado 6; e piperidina, morfolina ou 2-etilpiperidina.

Exemplo 79

[00176] Uma solução da 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina (550 mg, 2,28 mmol) preparada no Preparado 11 e 6-aminoindol (300 mg, 2,28 mmol) em *n*-butanol (2,3 ml) foi mantida sob refluxo e agitação durante 1 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila à mistura da reação. O precipitado resultante foi coletado por filtragem e, então, lavado com acetato de etila de modo a obter 760 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplos 80 e 81

[00177] Os produtos dos Exemplos 80 e 81 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 61 usando a 3-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)benzonitrila preparada no Preparado 4; e (*R*)-3-etilmorfolina ou 3-metilpiperazina-l-carboxilato de *(R)-tert*-butila.

Exemplo 82

[00178] Adicionou-se gás de cloreto de hidrogênio a 0ºC durante 1 minuto a uma solução do 4-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-3-metilpiperazino-l-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (20 mg, 0,05 mmol) preparado no Exemplo 81 em acetato de etila (3 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas e, então, filtrada de modo a obter 19,3 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 83

[00179] Uma solução da 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina (20 mg, 0,08 mmol) preparada no Preparado 11 e 3-nitroanilina (12,6 mg, 0,09 mmol) em *n*-butanol (0,5 ml) foi reagida em um reator de micro-ondas (450 W) durante 40 minutos. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi coletado por filtragem e, então, lavado com acetato de etila de modo a obter 22,1 mg do produto na forma de um sólido amarelo.

Exemplos de 84 a 94

[00180] Os produtos dos Exemplos de 84 a 94 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 79 usando a 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina preparada no Preparado 11; e 3-fluor-3-nitroanilina, 4-cloro-3-nitroanilina, 3-metoxianilina, 4-metoxi-anilina, 3-(metiltio)anilina, 3-cloroanilina, 2-cloro-4-aminotolueno, 3-(trifluormetil)anilina, 5-aminoindol, 5-amino-2-(trifluormetil)benzimidazol ou 6-aminoquinolina.

Exemplo 95

[00181] Uma solução da 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina (20 mg, 0,08 mmol) preparada no Preparado 11 e 3-aminobenzonitrila (12,6 mg, 0,09 mmol) em n-butanol (0,5 ml) foi reagida em um reator de micro-ondas (450 W) durante 40 minutos. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 50/1) de modo a obter 20,1 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 96

[00182] Uma mistura da 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina

(25 mg, 0,1 mmol) preparada no Exemplo 11, 5-metóxi-2-metilanilina (14,1 mg, 0,103 mmol), acetato de paládio (1,2 mg, 0,005 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3 mg, 0,005 mmol), carbonato de césio (67,0 mg, 0,21 mmol) e 1,4-dioxano (0,5 ml) foi reagida em um reator de micro-ondas (600 W) durante 30 minutos. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se água a ela. A mistura da reação foi extraída com diclorometano. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, filtrada. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 50/1) de modo a obter 19 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplos 97 e 98

[00183] Os produtos dos Exemplos 97 e 98 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 96 usando a 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)morfolina preparada no Preparado 11; e 3-cloro-2-metilanilina ou 3-aminoquinolina.

Exemplos de 99 a 111

[00184] Os produtos dos Exemplos de 99 a 111 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 95 usando a 2-cloro-4-(2-etilpiperidin-l-il)-6-propilpirimidina preparada no Preparado 14; e 3-nitroanilina, 4-fluor-3-nitroanilina, 4-cloro-3-nitroanilina, 3-anisidina, 4-anisidina, 3-(metiltio)anilina, 3-cloroanilina, 2-cloro-4-aminotolueno, 3-(trifluormetil)anilina, 5-aminoindol, 5-amino-2-(trifluormetil)benzimidazol, 6-aminoquinolina ou 3-aminobenzonitrila.

Exemplos de 112 a 114

[00185] Os produtos dos Exemplos de 112 a 114 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 96 usando a

2-cloro-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidina preparada no Preparado 14; e 5-metóxi-2-metilanilina, 5-cloro-2-metilanilina ou 3-aminoquinolina.

Exemplo 115

[00186] Dissolveu-se a *N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina (20 mg, 0,05 mmol) preparada no Exemplo 101 em acetato de etila (1 ml) e adicionou-se cloreto de hidrogênio. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, filtrada de modo a obter 15,5 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 116

[00187] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmo procedimentos que no Exemplo 115 usando a 3-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila preparada no Exemplo 111.

Exemplos de 117 a 130

[00188] Os produtos dos Exemplos de 117 a 130 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 95 usando o 4-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-3-metilpiperazino- 1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 15; e 4-cloro-3-nitroanilina, 6-aminoindol, 3-(trifluormetil)anilina, 3-nitroanilina, 4-fluor-3-nitroanilina, 4-metil-3-nitroanilina, 4-fluorbenzeno-1,3-diamina, 2-(trifluormetil)benzeno-l,4-diamina, 5-amino-2-fluorbenzonitrila, 5-amino-2-metilbenzonitrila, 2,5-diaminobenzonitrila, 2-nitrobenzeno-1,4-diamina, 3,5-diaminobenzonitrila ou 3-aminobenzamida.

Exemplo 131

[00189] Uma mistura do 2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol (35 mg, 0,12 mmol) preparado no Preparado 3, 3-aminobenzonitrila (18 mg, 0,15 mmol) e *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 20/1) de modo a obter 43,7 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplo 132

<Etapa 1> 2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol

[00190] O composto do título (150 mg) na forma de um sólido branco foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 131 usando o 2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 3 e 4-cloro-3-nitroanilina.

<Etapa 2> hidrocloreto de 2-{l-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol

[00191] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 115 usando o 2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol preparado na Etapa 1.

Exemplo 133

[00192] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 132 usando 2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)-piperidin-2-il]etanol e a 3-(metiltio)anilina preparada no Preparado 3.

Exemplos de 134 a 147

[00193] Os produtos dos Exemplos de 134 a 147 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 131 usando o 2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 3; e a l-etil-l*H*-indol-6-amina preparada no Preparado 21, 5-aminoindol, 5-amino-2-(trifluormetil)benzimidazol, 4-metoxianilina, 3-metoxianilina, 5-metóxi-2-metilanilina, 4-amino-2-clorotolueno, 3-nitroanilina, 4-fluor-3-nitroanilina, a 2,3-dimetilbenzofurano-5-amina preparada no Preparado 22, 6-aminoquinolina, 3-cloroanilina, 7-amino-4-metil-2*H*-cromen-2-ona ou 3-(trifluormetil)anilina.

Exemplo 148

[00194] Adicionou-se 3-aminoquinolina (22 mg, 0,15 mmol) a uma mistura do 2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol (35 mg, 0,12 mmol) preparado no Preparado 3, acetato de paládio (0,5 mg, 2 mol%), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,1 mg, 3 mol%), carbonato de césio (78 mg, 0,24 mmol) e 1,4-dioxano anídrico (1 ml). A mistura da reação foi agitada em um reator de micro-ondas (600 W) durante 1 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura da reação foi suspensa em diclorometano e, então, filtrada através de uma camada de Celite. O líquido filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 20/1) de modo a obter 45,5 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplo 149

[00195] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de 5 acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 115 usando a 3-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila preparada no Exemplo 131.

Exemplos de 150 a 152

[00196] Os produtos dos Exemplos de 150 a 152 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 132 usando o 1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butila preparado no Preparado 20; e 5-amino-2-metilbenzonitrila, 3-nitroanilina ou 3-aminobenzonitrila.

Exemplo 153

[00197] Adicionaram-se dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina (18 mg, 0,1 mmol), bicarbonato de sódio (42 mg, 0,5 mmol) e peneira molecular (1 g) a uma solução da 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila (30 mg, 0,1 mmol) preparada no Preparado 7 em etanol. Agitou-se a mistura da reação a 130°C de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, filtrada para descartar os materiais insolúveis. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (metanol/diclorometano = 1/10) de modo a obter 19,2 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplo 154

<Etapa 1> (*S*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpiridin-2-ilamino] -2 -metilbenzonitrila

[00198] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila preparada no Preparado 7 e (*S*)-(-)-3-aminopiperidina.

<Etapa 2> (*S*)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpi- rimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila

[00199] Adicionou-se butiraldeído (6,5 mg, 0,09 mmol) a uma solução da (S)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpiridin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila (24,5 mg, 0,07 mmol) preparada na Etapa 1 em metanol (1 ml). Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente durante 30 minutos e, então, adicionou-se cianoborohidreto de sódio (6,84 mg, 0,11 mmol) a ela. Agitou-se a mistura da reação a temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, adicionou-se uma solução de ácido clorídrico a 1N a ela. A mistura da reação foi agitada durante 30 minutos, neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio a 1N e, então, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/metanol = 20/1) de modo a obter 10,2 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 155 a 164

[00200] Os produtos dos Exemplos de 155 a 164 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 1 54 usando a (*S*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpiridin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada na Etapa 1 do Exemplo 154; e pentanal, isobutilaldeído, 3-metilbutanal, pivaldeído, pirrol-2-carboxaldeído, 2-tiofenocarboxaldeído, 4,5-dimetil-2-furaldeído, 3-(metiltio)proprionaldeído, ciclopropano-carboxaldeído ou 4-hidroxibenzaldeído.

Exemplos 165 e 166

[00201] Os produtos dos Exemplos de 165 a 166 na forma de um sólido amarelo-claro foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando a (*S*)-5-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpiridin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila

preparada na Etapa 1 do Exemplo 154; e acetaldeído ou ciclopropano-carboxaldeído.

Exemplo 167

[00202] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando a (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpiridinilamino]-2-metilbenzonitrila preparada no Exemplo 153 e ciclopropano-carboxaldeído.

Exemplo 168

[00203] Uma solução da 4-cloro-6-etil-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina (20 mg, 0,08 mmol) preparada no Preparado 9 e piperidina (9,4 ul, 0,10 mmol) em isopropanol (0,5 ml) foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 40/1) de modo a obter 6,2 mg do produto na forma de um óleo amarelo-claro.

Exemplos de 169 a 172

[00204] Os produtos dos Exemplos de 169 a 172 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 168 usando a 4-cloro-6-etil-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina preparada no Preparado 9; e decahidroquinolina, 2-etilpiperidina, 2-piperidinaetanol ou morfolina.

Exemplo 173

[00205] O produto foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 115 usando a *N*-[4-(piperidin-1-il)-6-

propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina preparada no Exemplo 76.

Exemplos de 174 a 179

[00206] Os produtos dos Exemplos de 174 a 179 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 131 usando o 2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 3; e 4-metil-3-nitroanilina, 2-(trifluormetil)-1,4-fenilenodiamina, 2-nitro-1, 4-fenilenodiamina, 5-amino-2-metilbenzonitrila, 5-amino-2-fluorbenzonitrila ou a 2,5-diaminobenzonitrila preparada no Preparado 16.

Exemplo 180

[00207] Uma mistura do 2-{1-[2-(4-metil-3-nitrofenilamino)-6-propil-pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol (17 mg, 0,04 mmol) preparado no Exemplo 174, paládio/carvão (10 mg, 10% em peso) e metanol (2 ml) foi agitada sob atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura da reação foi filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 70/1) de modo a obter 4,2 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplo 181

[00208] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 180 usando o 2-{1-[2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol preparado no Exemplo 142.

Exemplo 182

[00209] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi

preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 180 usando o 2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol preparado no Exemplo 24.

Exemplo 183

<Etapa 1> l-(6-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}indolin-1-il)etanona

[00210] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 131 usando o 2-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 3 e l-acetil-6-aminoindolina. O produto foi usado na etapa subsequente sem nova purificação. (Rendimento: N%).

<Etapa 2> 2-{l-[2-(indolin-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4- il]piperidin-2-il}etanol

[00211] Uma mistura da l-(6-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}indolin-1-il)etanona (35,8 mg, 0,12 mmol) preparada na Etapa 1 e uma solução de ácido clorídrico a 10% (1,5 ml) foi mantida sob refluxo e agitação durante 2 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente, controlada a pH 5 com uma solução de hidróxido de sódio a 2N e, então, extraída com diclorometano. A camada orgânica resultante foi seca em sulfato de sódio anídrico e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 30/1) de modo a produzir 11,4 mg do composto do título na forma de um sólido incolor.

Exemplos 184 e 185

[00212] Os produtos dos Exemplos 184 e 185 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 131 usando o

(*S*)-2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 17; e 4-cloro-3-nitroanilina ou 2-nitro-l,4-fenilenodiamina.

Exemplo 186

[00213] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 131 usando o (*R*)-2-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-2-il]etanol preparado no Preparado 18 e 2-nitro-l,4-fenilenodiamina.

Exemplo 187

[00214] Uma solução da l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)decahidroquinolina (25,6 mg, 0,09 mmol) preparada no Preparado 19 e 3- aminobenzonitrila (12,3 mg, 0,10 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi agitada a 120ºC de um dia para o outro. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromato- grafia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 70/1) de modo a obter 10,8 mg do produto na forma de um óleo amarelo-claro.

Exemplos de 188 a 202

[00215] Os produtos dos Exemplos de 188 a 202 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 187 usando a l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)decahidroquinolina preparada no Preparado 19; e 3-nitroanilina, 4-fluor-3-nitroanilina, 4-cloro-3-nitroanilina, 3-metoxianilina, 5-metóxi-2-metilanilina, 4-metoxianilina, 3-(trifluormetil)anilina, 3-cloroanilina, 5-cloro-2-metilanilina, 2-cloro-4-aminotolueno, 3-(metiltio)anilina, 5-aminoindol, 5-amino-2-(trifluormetil)benzimidazol, 6-aminoquinolina ou 7-amino-4-metil-2*H*-cromenona.

Exemplo 203

[00216] Uma mistura da 1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)decahidroquinolina (25 mg, 0,09 mmol) preparada no Preparado 19, acetato de paládio (0,38 mg, 0,002 mmol), 4,5-bis(difenilfosfmo)-9,9-dimetilxanteno (1,48 mg, 0,003 mmol), carbonato de césio (55 mg, 0,17 mmol), aminoquinolina (12,3 mg, 0,09 mmol) e 1,4-dioxano (0,4 ml) foi agitada em um reator de micro-ondas (600 W) durante 2 horas. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 30/1) de modo a obter 2 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 204

[00217] O produto, na forma de um sólido vermelho-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 115 usando a *N*-[4-(octahidroquinolina-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina preparada no Exemplo 73.

Exemplos de 205 a 219

[00218] Os produtos dos Exemplos de 205 a 219 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando a (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada no Exemplo 153; e acetaldeído, propionaldeído, butiraldeído, valeraldeído, isobutiraldeído, isovaleraldeído, pivaldeído, acetona, pirrol-2-carboxaldeído, 2-tiofenocarboxaldeído, 4,5-dimetil-2-furaldeído, 3-(metiltio)propionaldeído, ciclopropano-carboxaldeído, ciclopentano carboxaldeído ou 4-hidroxibenzaldeído.

Exemplo 220

[00219] Adicionaram-se cloreto de acetila (31 ul, 0,44 mmol) e trietilamina (100 ul, 0,73 mmol) a uma solução da (*R*)-5-[4-(3-

aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila (100 mg, 0,29 mmol) preparada no Exemplo 153 em diclorometano (2 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e, então, diluída com diclorometano (5 ml). Adicionou-se água à mistura da reação. A camada orgânica separada foi seca em sulfato de magnésio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1) e, então, dissolvido em acetato de etila (2 ml). A solução resultante foi saturada com gás de cloreto de hidrogênio e, então, filtrada de modo a obter 56 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 221

[00220] Adicionaram-se dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina (190 mg, 1,10 mmol), bicarbonato de sódio (461,1 mg, 5,50 mmol) e peneira molecular (1 g) a uma solução da 3-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila (299,4 mg, 1,10 mmol) preparada no Preparado 4 em etanol (5,5 ml). Agitou-se a mistura da reação a 130°C de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, filtrada para descartar os materiais insolúveis. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (metanol/diclorometano = 1/10) de modo a obter 334 mg do produto na forma de um óleo amarelo-claro. Dissolveu-se o produto (84 mg) em acetato de etila (2 ml). A solução resultante foi saturada com gás de cloreto de hidrogênio e, então, filtrada de modo a obter 90,7 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 222

[00221] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 221 usando a 5-

(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-fluorbenzonitrila preparada no Preparado 8 e dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina.

Exemplo 223

[00222] (*R*)-3-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila (120 mg, 0,36 mmol) [obtida tratando o dihidrocloreto de (*R*)-3-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila preparado no Exemplo 221 com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio] foi dissolvida em metanol (5 ml). Adicionou-se propionaldeído (25,6 ul, 0,36 mmol) à solução, que foi então agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se cianoborohidreto de sódio (151 mg, 0,72 mmol) à mistura da reação, que foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução de ácido clorídrico a 1N foi adicionada à mistura da reação, que foi então agitada durante 30 minutos. A mistura da reação foi neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio a 1N e, então, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio anídrico, filtrada e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/metanol = 10/1) de modo a obter 13,6 mg do composto na forma de um óleo incolor.

Exemplo 224

[00223] O produto, na forma de um óleo incolor, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 223 usando ciclopropano-carboxaldeído e (*R*)-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila [obtida tratando o dihidrocloreto de *(R)-3*-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila preparado no Exemplo 221 com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio]. Dissolveu-se o produto resultante em acetato de etila (2 ml). A solução foi saturada com gás de cloreto de

hidrogênio e, então, filtrada de modo a obter o produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 225

[00224] O produto, na forma de um óleo incolor, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 223 usando propionaldeído e (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il-amino]-2-fluorbenzonitrila [obtida tratando o dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila preparado no Exemplo 222 com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio].

Exemplo 226

[00225] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 224 usando ciclopropano-carboxaldeído e (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila [obtida tratando o dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluor-benzonitrila preparado no Exemplo 222 com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio].

Exemplo 227

[00226] Uma solução do l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il(ciclopropilmetil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (36,4 mg, 0,09 mmol) preparado no Preparado 23 e 4-fluorbenzeno-l,3-diamina (13,5 mg, 0,11 mmol) em n-butanol (0,5 ml) foi agitada a 120°C durante 2 dias. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 10/1) de modo a obter 9,9 mg do produto na forma de um óleo amarelo-claro.

Exemplos de 228 a 231

[00227] Os produtos dos Exemplos de 228 a 231 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 227 usando o 1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il(ciclopropiletil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 23; e 2-nitrobenzeno-1,4-diamina, 3,5-diaminobenzonitrila, 2-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina ou 5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina.

Exemplo 232

[00228] Uma solução da (*R*)-*N*-[1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida (165 mg, 0,53 mmol) preparada no Preparado 24 e 2-nitro-1,4-fenilenodiamina (90 mg, 0,58 mmol) em n-butanol (2 ml) foi agitada a 130ºC durante 2 horas. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se diclorometano (3 ml) a ela. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, filtrada. O resíduo resultante foi seco *a vácuo* de modo a obter 120 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 233 a 243

[00229] Os produtos dos Exemplos de 233 a 243 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 232 usando a (*R*)-*N*-[1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida preparada no Preparado 24; e 4-metil-3-nitroanilina, 4-fluor-3-nitroanilina, 3-cloro-3-nitroanilina, 3,5-diaminobenzonitrila, 5-(trifluormetil) benzeno- 1,3-diamina, 2-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina, 4-fluor-3-trifluorme-tilfenilamina, 5-amino-2-fluorbenzonitrila, 4-fluor-1,3-fenilenodiamina, 4-cloro-1,3-fenilenodiamina ou a 2,5-diaminobenzonitrila preparada no Preparado 16.

Exemplo 244

[00230] Uma mistura da (*R*)-*N*-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]-2-hidroxiacetamida (22 mg, 0,07 mmol) preparada no Preparado 25 e 5-amino-2-metilbenzonitrila (10,6 mg, 0,08 mmol) em *n*-butanol (0,5 ml) foi agitada em um reator de micro-ondas (600 W) durante 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 20/1) de modo a obter 7,5 mg do produto na forma de um óleo amarelo.

Exemplos de 245 a 254

[00231] Os produtos dos Exemplos de 245 a 254 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 244 usando a (*R*)-*N*-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]-2-hidroxiacetamida preparada no Preparado 25; e 3-aminobenzonitrila, 5-amino-2-fluorbenzonitrila, 5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina, 2-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina, 4-fluor-3-trifluormetilfenilamina, 4-fluor-l,3-feni- lenodiamina, 4-cloro-l,3-fenilenodiamina, 2,4-diaminotolueno, 2-cloro-4-aminotolueno ou 4-metil-3-(trifluormetil) anilina.

[00232] Exemplo 255

[00233] Uma mistura da (*R*)-*N*-[l-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]-2-hidroxiacetamida (20 mg, 0,06 mmol) preparada no Preparado 25 e 3,5-diaminobenzonitrila (10,2 mg, 0,08 mmol) em *n*-butanol (0,5 ml) foi agitada em um reator de micro-ondas (600 W) durante 1 hora. Resfriou-se a mistura da reação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se acetato de etila (2 ml) a ela. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, filtrada. O resíduo resultante foi seco *a vácuo* de modo a obter 3,9 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplo 256

[00234] Uma solução do [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]carbamato de (*R*)-*tert*-butila (82 mg, 0,23 mmol) preparado no Preparado 26 e 5-(trifluormetil)benzeno-l,3-diamina (44 mg, 0,25 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi agitada a 130ºC durante 3 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 20/1) e, então, dissolvido em acetato de etila/metanol (1 ml/1 ml). A solução resultante foi saturada com gás de cloreto de hidrogênio e, então, filtrada de modo a obter 55,5 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplos de 257 a 266

[00235] Os produtos dos Exemplos de 257 a 266 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 256 usando o [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]carbamato de *(R)-tert*-butila preparado no Preparado 26; e 2-(trifluormetil)benzeno-l,4-diamina, 3-fluor-4-metilanilina, 4-fluor-l,3-fenilenodiamina, 3,5-diamino- benzonitrila, a 2,5-diaminobenzonitrila preparada no Preparado 16, 4-cloro-1,3-fenilenodiamina, 4-metil-3-(trifluormetil)anilina, 6-aminoindol, 4-metil-3-nitroanilina ou 2-nitrobenzeno-l,4-diamina.

Exemplo 267

[00236] Dissolveu-se a (*R*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila (20 mg, 0,05 mmol) preparada no Exemplo 217 em acetato de etila (1 ml) e, então, adicionou-se cloreto de hidrogênio. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, filtrada de modo a obter 14 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 268

[00237] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 220 usando o dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-aminopiperídin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila preparado no Exemplo 222.

Exemplo 269

[00238] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando a (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada no Exemplo 153 e acetaldeído.

Exemplo 270

[00239] As reações foram realizadas de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando o dihidrocloreto de *(R)*-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila preparado no Exemplo 222 e acetaldeído. O produto intermediário resultante foi tratado com gás de cloreto de hidrogênio para obter o produto na forma de um sólido branco.

Exemplo 271

[00240] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando o dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila preparado no Exemplo 222 e acetaldeído.

Exemplo 272

<Etapa 1> (*R*)-3-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino} benzonitrila

[00241] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi

preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 3-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrila preparada no Preparado 12.

<Etapa 2> Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-cianofenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il}-acetamida

[00242] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 220 usando a (*R*)-3-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila preparada na Etapa 1.

Exemplo 273

[00243] Uma mistura da (*R*)-*N*-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida (60 mg, 0,2 mmol) preparada no Preparado 31 e 2-aminobenzonitrila (28 mg, 0,24 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1) e, então, dissolvido em acetato de etila. Adicionou-se cloreto de hidrogênio à solução e coletou-se o precipitado resultante por filtragem de modo a obter 68,8 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 274 a 279

[00244] Os produtos dos Exemplos de 274 a 279 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 273 usando a (*R*)-*N*-[1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il]acetamida preparada no Preparado 31; e 3,5-diaminobenzonitrila, 2-nitro-l,4-fenilenodiamina, 4-fluor-l,3-diaminobenzeno, 5-amino-2-fluorbenzotrifluoreto, 5-(trifluormetil)-1,3-fenilenodiamina ou 2-(trifluormetil)-l,4-fenilenodiamina.

Exemplo 280

[00245] O produto, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 267 usando a (*R*)-5-{4-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila preparada no Exemplo 205.

Exemplo 281

[00246] O produto, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 267 usando a (*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila preparada no Exemplo 271.

Exemplo 282

[00247] Uma solução do [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (50 mg, 0,14 mmol) preparado no Preparado 28 e 5-amino-2-fluorbenzonitrila (23 mg, 0,17 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1 —> diclorometano/metanol = 10/1) e, então, dissolvido em metanol. Adicionou-se gás de cloreto de hidrogênio à solução. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas e, então, filtrada de modo a obter 23 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 283 a 287

[00248] Os produtos dos Exemplos de 283 a 287 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 282 usando o [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-

tert-butila preparado no Preparado 28; e 5-amino-2-metilbenzonitrila, 5-(trifluormetil)-1,3-fenilenodiamina, 2-(trifluormetil)-1,4-fenilenodiamina, 3,5-diaminobenzonitrila ou 4-fluor-3-(trifluormetil)anilina.

Exemplo 288

[00249] Uma solução do [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (85 mg, 0,22 mmol) preparado no Preparado 30 e 2-nitro-1,4-fenilenodiamina (41 mg, 0,27 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1 —> diclorometano/metanol = 10/1) e, então, dissolvido em metanol. Adicionou-se gás de cloreto de hidrogênio à solução. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas e, então, filtrada de modo a obter 104 mg do produto na forma de um sólido vermelho-claro.

Exemplos de 289 a 292

[00250] Os produtos dos Exemplos de 289 a 292 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 288 usando o [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 30; e 4-fluor-l,3-diaminobenzeno, 5-(trifluormetil)-1,3-fenilenodiamina, 2-(trifluormetil)-1,4-fenilenodiamina ou 3,5-diaminobenzonitrila.

Exemplo 293

[00251] O produto foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 5-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila preparada no Preparado

13 e dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina.

Exemplo 294

<Etapa 1> 5-[(4-butil-6-cloropirimidin-2-il)amino]-2-fluorbenzonitrila

[00252] O composto do título, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que nas Etapas 2 e 3 do Preparado 12 usando a 6-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona preparada na Etapa 1 do Preparado 12 e 5-amino-2-fluorbenzonitrila.

<Etapa 2> (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila

[00253] O composto do título foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 5-[(4-butil-6-cloropirimidin-2-il)amino]-2-fluorbenzonitrila preparada na Etapa 1 e dihidrocloreto de (*R*)-(-)-3-aminopiperidina.

Exemplo 295

[00254] O produto foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 220 usando a (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada no Exemplo 293.

Exemplo 296

<Etapa 1> (*S*)-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila

[00255] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila preparada no Preparado 7 e dihidrocloreto de (*S*)-(+)-3-

aminopiperidina.

<Etapa 2> (*S*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila

[00256] O composto do título, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando a (*S*)-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila preparada na Etapa 1 e acetaldeído.

<Etapa 3> Dihidrocloreto de (*S*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila

[00257] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 267 usando a (*S*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada na Etapa 2.

Exemplo 297

<Etapa 1> 5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila

[00258] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 5-(4-cloro-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila preparada no Preparado 7 e dihidrocloreto de 3-aminopiperidina.

<Etapa 2> 5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila

[00259] O composto do título, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2

do Exemplo 154 usando a 5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila preparada na Etapa 1 e acetaldeído.

<Etapa 3> Dihidrocloreto de 5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila

[00260] O composto do título, na forma de um sólido branco, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 267 usando a 5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada na Etapa 2.

Exemplo 298

<Etapa 1> *N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida

[00261] O composto do título, na forma de um óleo amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 153 usando a 5-(4-butil-6-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila preparada no Preparado 13 e 3-acetamidopiperidina.

<Etapa 2> Hidrocloreto de *N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida

[00262] O composto do título, na forma de um sólido amarelo-claro, foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 267 usando a *N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il]acetamida preparada na Etapa 1.

Exemplos de 299 a 305

[00263] Os produtos dos Exemplos de 299 a 305 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que na Etapa 2 do Exemplo 154 usando a (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-

ilamino]-2-metilbenzonitrila preparada no Exemplo 293; e acetaldeído, butiraldeído, valeraldeído, isobutiraldeído, isovaleraldeído, pivaldeído ou 3-(metiltio) propionaldeído.

Exemplos de 306 a 310

[00264] Os produtos dos Exemplos de 283 a 310 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 306 usando o [1-(2-cloro-6-propilpirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 28; e 4-fluor-l,3-diaminobenzeno, 4-cloro-l,3-diaminobenzeno, a 2,5-diaminobenzonitrila preparada no Preparado 16, 3-metóxi-4-metilanilina ou 2,4-diaminotolueno.

Exemplo 311

[00265] Uma solução do [1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (R)-*tert*-butila (40 mg, 0,1 mmol) preparado no Preparado 29 e 5-amino-2-metilbenzonitrila (15,9 mg, 0,12 mmol) em *n*-butanol (1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação durante 2 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etila = 1/1 —> diclorometano/metanol = 10/1) e, então, dissolvido em metanol. Adicionou-se gás de cloreto de hidrogênio à solução. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas e, então, filtrada de modo a obter 33,5 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 312 a 320

[00266] Os produtos dos Exemplos de 312 a 320 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 311 usando o [1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 29; e 5-amino-2-fluorbenzonitrila, 4-

(trifluormetil)-1,3-fenilenodiamina, 2-(trifluormetil)-1,4-fenilenodiamina, 3,5-diaminobenzonitrila, a 2,5-diaminobenzonitrila preparada no Preparado 16, 4-fluor-l,3-diaminobenzeno, 3-metóxi-4-metilanilina, 2,4-diaminotolueno ou 5-amino-2-fluorbenzotrifluoreto.

Exemplos de 321 a 326

[00267] Os produtos dos Exemplos de 321 a 326 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 282 usando o (1-[2-cloro-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il)(metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 28; e 2-nitro-l,4-fenilenodiamina, 3,4-dimetilanilina, 3-fluor-4-metilanilina, 4-metil-3-(trifluormetil)anilina, 2,4-diaminoanisol ou 6-aminoindazol.

Exemplo 327

[00268] Adicionou-se paládio/carvão (25 mg, 10% em peso) a uma solução do dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-l,4-diamina (20 mg, 0,04 mmol) preparado no Exemplo 321 em metanol (2 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio (30 bares) durante 3 horas e, então, filtrada através de uma camada de Celite. O líquido filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 10/1) de modo a obter 3,5 mg do produto na forma de um sólido amarelo-claro.

Exemplos de 328 a 334

[00269] Os produtos dos Exemplos de 328 a 334 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 382 usando o [1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il](metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butila preparado no Preparado 29; e 2-nitro-l,4-fenilenodiamina, 3-aminobenzonitrila, 3,4-dimetilanilina, 3-fluor-4-metilanilina, 4-metil-3-

(trifluormetil)anilina, 2,4-diaminoanisol ou 6-aminoindazol.

Exemplo 335

[00270] O produto foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 327 usando o dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-1,4-diamina preparado no Exemplo 328.

Exemplo 336

[00271] Uma solução do [1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il]carbamato de (*R*)-*tert*-butila (40 mg, 0,11 mmol) preparado no Preparado 27 e 3-nitroanilina (16,6 mg, 0,12 mmol) em *n*-butanol(1 ml) foi mantida sob refluxo e agitação durante 2 horas e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etila = 1/1 —> diclorometano/metanol = 10/1) e, então, dissolvido em metanol (2 ml). A solução resultante foi saturada com gás de cloreto de hidrogênio. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas e, então, filtrada. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila (2 ml) ao resíduo resultante, que foi então agitado. A mistura da reação foi filtrada de modo a obter 35 mg do produto na forma de um sólido branco.

Exemplos de 337 a 353

[00272] Os produtos dos Exemplos de 337 a 353 foram preparados de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 336 usando o [1-(6-butil-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il]carbamato de *(R}-tert*-butila preparado no Preparado 27; e 2-nitro-1,4-fenilenodiamina, 4-fluor-3-nitroanilina, 4-metil-3-nitroanilina, 2-(trifluormetil)-1,4-fenilenodiamina, 5-(trifluormetil)-1,3-fenilenodiamina, 3,5-diaminobenzonitrila, 4-metil-3-(trifluormetil)anilina, 3-fluor-4-

metilanilina, 3-metóxi-4-metilanilina, 2,4-diaminotolueno, 3,4-dimetilanilina, 5-amino-2-fluorbenzo-trifluoreto, 4-fluor-l,3-diaminobenzeno, a 2,5-diaminobenzonitrila preparada no Preparado 16, 3-aminobenzonitrila, 1,4-fenilenodiamina ou 4-cloro-3-nitroanilina.

Exemplo 354

[00273] O produto foi preparado de acordo com os mesmos procedimentos que no Exemplo 327 usando o dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina preparado no Exemplo 337.

[00274] Os compostos dos Exemplos de 1 a 354 e os dados de seus espectros de RMN são dados nas Tabelas de 1-1 a 1-37 abaixo.

Tabela 1-1

Ex.	Composto	Espectro de RMN
1	*N*-(4-fluorfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,58 (t, 4H), 2,45 (t, 2H), 1,80 a 1,50 (m, 6H), 0,98 (t, 3H)
2	*N*-(4-fluorfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,99 (t, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (t, 4H), 3,58 (t, 4H), 2,48 (t, 2H), 1,72 (q, 2H), 0,98 (t, 3H)
3	4-(azepan-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,96 (t, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,90 a 3,30 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 1,90 a 1,65 (m, 6H), 1,60 a 1,50 (m, 4H), 0,98 (t, 3H)

4	*N*-(4-fluorfenil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,70 a 4,60 (m, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,45 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 7H), 1,19 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)
5	*N*-(4-fluorfenil)-4-(3-metilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,30 a 4,10 (m, 2H), 2,85 (t, 1H), 2,52 (t, 1H), 2,45 (t, 2H), 1,85 (d, 1H), 1,80 a 1,60 (m, 4H), 1,60 a 1,45 (m, 1H), 1,20 (q, 1H), 1,00 a 0,90 (m, 6H)
6	*N*-(4-fluorfenil)-4-propil-6-tiomorfolinopirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 a 7,45 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,00 a 3,90 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 1,72 (q, 2H), 0,97 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
7	Dihidrocloreto de 4-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 a (m, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,59 (d, 1H), a 3,30 (m, 2H), 3,20 a 3,00 (m, 2H), 2,90 a 2,70 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,N (q, 2H), 1,39 (d, 6H), 1,05 (t, 3H)
8	Hidrocloreto de 4-(5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,00 a 5,80 (m, 2H), 5,78 (brs, 1H), 4,29 (brs, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,40 a 2,20 (m, 2H), l,86(q, 2H), 1,03 (t, 3H)

9	Hidrocloreto de *N-(4*-fluorfenil)-4-(decahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53(brs, 1H), 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,40 a 3,20 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,10 a 2,00 (m, 1H), 2,00 a 1,60 (m, UH), 1,50 a 1,30 (m, 4H), 1,30 a 1,10 (m, 3H), 1,19 (t, 3H)
10	Hidrocloreto de *N-(4*-fluorfenil)-4-[decahidroisoquinolin-l(2*H*)-il]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 5,90 (d, 1H), (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,40 a 3,20 (m, 2H), 2,70 a 2,50 (m, 2H), 2,10 a 1,70 (m, 5H), 1,70 a 1,50 (m, 5H), a 1,20 (m, 4H), 1,10 a 1,00 (m, 3H)

Tabela 1-2

Ex.	Composto	Espectro de RMN
11	Hidrocloreto de *N-(4*-fluorfenil)-4-(4-fenilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 5,90 (d, 1H), (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,40 a 3,20 (m, 2H), 2,70 a 2,50 (m, 2H), 2,10 a 1,70 (m, 5H), 1,70 a 1,50 (m, 5H), a 1,20 (m, 4H), 1,10 a 1,00 (m, 3H)
12	Hidrocloreto de *N-(4*-fluorfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 a 7,40 (m, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,80 a 3,60 (m, 8H), 2,62 (t, 2H), 1,74(q, 2H), 1,04 (t, 3H)
13	*N*-(4-fluorfenil)-4-(piperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,61 (t, 4H), 2,86 (t, 4H), 2,46 (t, 2H), 1,71 (q, 2H), 0,97 (t, 3H)

14	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,45 a 4,30 (m, 1H), 4,30 a 4,10 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,44 (t, 2H), 1,80 a 1,40 (m, 8H), 0,98 (t, 3H), 0,90 (t, 3H)
15	2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,72 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,95 a 4,85 (m, 1H), 3,90 a 3,80 (m, 1H), 3,60 a 3,50 (m, 1H), 3,30 (t, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,10 a 2,00 (m, 1H), 1,80 a 1,60 (m, 7H), 1,30 a 1,20 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
16	1-[2- (4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidina-2-carboxilato de etila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,50 a 7,40 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,78 (brs, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,20 a 4,10 (m, 2H), 3,93 (brs, 1H), 3,22 (t, 1H), 2,48 (t, 2H), 2,29 (d, 1H), 1,90 a 1,70 (m, 6H), 1,70 a 1,50 (m, 1H), 1,45 a 1,30 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 0,98 (t, 3H)
17	1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidina-4-carboxamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,88 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,42 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,50 a 2,40 (m, 3H), 1,97 (d, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 4H), 0,98 (t, 3H)

18	{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-4-il}metanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,81 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,53 (d, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,90 a 1,60 (m, 5H), 1,30 a 1,15 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)
19	1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-4-ona	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,84 (brs, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,93 (t, 4H), 2,60 a 2,40 (m, 6H), 1,74 (q, 2H), 0,99 (t, 3H)
20	4-butil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(piperidin-l-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,79 (brs, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,60 a 3,50 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 1,70 a 1,50 (m, 8H), 1,39 (q, 2H), 0,94 (t, 3H)

Tabela 1-3

Ex.	Composto	Espectro de RMN
21	4-butil-6-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil) pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,73 (brs, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,50 a 4,30 (m, 1H), 4,25 a 4,15 (m, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,46 (t, 2H), 1,80 a 1,55 (m, 10H), 1,40 (q, 2H), 1,00 a 0,85 (m, 6H)
22	2-{1-[6-butil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 a 7,40 (m, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,66 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,91 (brs, 1H), 3,90 a (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,31 (t, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,48 (t, 2H), 2,06 (t, 1H), a 1,55 (m, 9H), 1,42 (q, 2H), 0,97 (t, 3H)

23	4-butil-*N*-(4-fluorfenil)-6-morfolinopirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 a 7,45 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,86 (brs, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,78 (t, 4H), 3,58 (t, 4H), 2,50 (t, 2H), 1,70 a 1,60 (m, 2H), 1,39 (q, 2H), 0,94 (t, 3H)
24	2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 7,40 a 7,30 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,00 a 4,90 (m, 1H), 4,00 a 3,90 (m, 1H), 3,60 a 3,50 (m, 1H), 3,41 (t, 1H), 2,98 (t, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,20 a 2,05 (m, 1H), 1,80 a 1,30 (m, 9H), 0,97 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
25	2-(l-{2-[3-(metiltio)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,67 (s, 1H), 7,20 a 7,10 (m, 2H), 7,00 a 6,80 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,98 (brs, 1H), 3,87 (brs, 1H), 3,60 a 3,50 (m, 1H), 3,33 (t, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,50 a 2,40 (m, 1H), 2,10 a 2,00 (m, 1H), 1,80 a 1,50 (m, 9H), 0,99 (t, 3H)
26	4 - (2, 6-dime tilmorfolino) -*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,84 (brs, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,70 a 3,55 (m, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,72 (q, 2H), 1,26 (d, 6H), 0,98 (t, 3H)

27	8-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-8-azabiciclo[3,2, l]octan-3-ol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,80 (brs, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,15 a 4,05 (m, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,40 a 2,25 (m, 2H), 2,25 a 2,10 (m, 2H), 2,10 a 2,00 (m, 2H), 1,80 a 1,50 (m, 6H), 0,98 (t, 3H)
28	*N*-(1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il]acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,45 (m, 2H), 7,10 a 6,95 (m, 2H), 6,86 (brs, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,75 (brs, 1H), 4,02 (brs, 1H), 3,N (d, 1H), 3,65 a 3,40 (m, 3H), 2,46 (t, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,90 a 1,85 (m, 1H), 1,80 a 1,55 (m, 5H), 0,97 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
29	*N*-(4-fluorfenil)-4-{4-[3-(piperidin-4-il)propil]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,76 (brs, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,33 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 5H), 1,60 a 1,45 (m, 1H), 1,45 a 1,30 (m, 1H), 1,30 a 1,10 (m, 4H), 0,98 (t, 3H)
30	4-[3-(benzilóxi)piperidin-1-il]-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,50 (m, 2H), 7,40 a 7,20 (m, 5H), 6,97 (t, 2H), 6,85 (brs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,90 a 3,80 (m, 1H), 3,50 a 3,40 (m, 1H), 3,30 a 3,10 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,10 a 2,00 (m, 1H), 2,00 a 1,80 (m, 3H), 1,69 (q, 2H), 0,98 (t, 3H)

Tabela 1-4

Ex.	Composto	Espectro de RMN
31	4-(3-oxa-8- azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,55 a 7,45 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,88 (brs, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,41 (brs, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,60 a 3,40 (m, 1H), 2,47 (t, 2H), 2,10 a 1,80 (m, 4H), 1,72 (q, 2H), 0,98 (t, 3H)
32	*N*-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-5-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,30 a 7,20 (m, 1H), 7,20 a 7,10 (m, 1H), 6,50 a 6,40 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,70 a 3,50 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 1,74 (q, 2H), 1,70 a 1,50 (m, 6H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
33	*N*-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (brs, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 0,99 (t, 3H)
34	*N*-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 a (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,00 (t, 2H), (d, 1H), 7,40 a 7,30 (m, 1H), 7,17 (brs, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,97 (brs, 1H), a 3,60 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 1,80 a 1,55 (m, 6H), 1,01 (t, 3H)

35	4-(piperidin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,49 (t, 2H), 1,80 a 1,55 (m, 8H), 0,98 (t, 3H)
36	*N*-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,60 a 7,50 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,60 a 3,50 (m, 4H), 2,49 (t, 2H), 1,73 (q, 2H), 1,70 a 1,50 (m, 6H), 0,93 (t, 3H)
37	*N*-[3-(metiltio)fenil]-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (brs, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 a 7,15 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,80 (q, 2H), 1,70 a 1,60 (m, 6H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
38	*N*-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7,76 (brs, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 a 3,55 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,78 (q, 2H), 1,75 a 1,55 (m, 6H), 1,90 (t, 3H)
39	*N*-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,39 (brs, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,65 a 3,55 (m, 4H), 2,49 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 0,99 (t, 3H)

40	*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 a 8,90 (m, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,50 a 7,40 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 0,99 (t, 3H)

Tabela 1-5

Ex.	Composto	Espectro de RMN
41	*N*-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (brs, 1H), 7,48 (dd, 2H), 6,85 (dd, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65 a 3,55 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 1,N (q, 2H), 1,70 a 1,55 (m, 6H), 0,99 (t, 3H)
42	*N*-(3-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (brs, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 1,80 a 1,55 (m, 8H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
43	*N*-(3-clorofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 1,80- 1,60 (m, 8H), 1,00 (t, 3H)

44	*N*-(3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 9,10 (d, 1H), 7,86 (brs, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 0,99 (t, 3H)
45	*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,83 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,40 a 7,30 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 0,99 (t, 3H)
46	*N*-[4-(piperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,39 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 1,00 (t, 3H)
47	*N*-(4-metil-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (t, 2H), 1,80 a 1,60 (m, 8H), 0,98 (t, 3H)
48	4-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 a 7,48 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,00 a 6,94 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,63 (dd, 4H), 2,51 a 2,42 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,12 (dd, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

49	*N*-(4-fluorfenil)-4-[4-(4-metoxifeniljpiperazin-1-il]-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,03 a 6,87 (m, 7H), 5,96 (s, 1H), 3,N (s, 3H), 3,76 (dd, 4H), 3,12 (dd, 4H), 2,78 (s, 3H)
50	*N*-(4-fluorfenil)-4-[4-(4-fluorfeniljpiperazin-1-il]-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 a 7,49 (m, 2H), 7,03 a 6,87 (m, 7H), 5,96 (s, 1H), 3,76 (dd, 4H), 3,16 (dd, 4H), 2,28 (s, 3H)

Tabela 1-6

Ex.	Composto	Espectro de RMN
51	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,52 a 7,47 (m, 2H), 7,01 a 6,95 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,N (dd, 4H), 3,57 (dd, 4H), 2,27 (s, 3H)
52	1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-4-ona	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 a 7,50 (m, 2H), 7,02 a 6,98 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,93 (dd, 4H), 2,53 (dd, 4H), 2,30 (s, 3H)
53	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(piperidin-l-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 a7,50 (m, 2H), 6,99 a 6,95 (m, 3H), 5,91(s, 1H), 3,57 (dd, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,69 a 1,57 (m, 6H)
54	4-(azetidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 a 7,57 (m, 2H), 6,98 a 6,91 (m, 3H), 5,56(s, 1H), 4,07 (dd, 4H), 2,43 a 2,36(m, 2H), 2,24 (s, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
55	1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-3-ol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 a 7,50 (m, 2H), 7,02 a 6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,12 a 4,08 (m, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,72 a 3,66 (m, 1H), 3,36 a 3,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 a 2,20 (m,1H), 1,85 a 1,81 (m, 1H), 1,58 a 1,51(m, 2H)
56	1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-4-ol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 a 7,49 (m, 2H), 7,00 a 6,95 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,07 a 4,03 (m, 2H), 3,96 a 3,92 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97 a 1,90 (m, 2H), 1,58 a 1,50 (m, 2H)
57	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il) pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 a 7,50 (m, 2H), 7,01 a 6,95 (m, 2H), 6,79 (brs, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (brs, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,N a 1,61 (m, 6H), 1,18 (d, 3H)
58	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(3-metilpiperidin-1-il) pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 7,51 (m, 2H), 7,00 a 6,96 (m, 2H), 6,76 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,21 (brs, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,86 (dd, 1H), 1,75 a 1,61 (m, 2H), 1,54 a 1,49 (m, 1H), 1,22 a 1,16 (m, 1H), 0,95 (d, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

59	4-(3,5-*cis*-dimetilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,55 a 7,50 (m, 2H), 6,99 a 6,94 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 2,53 (dd, 1H), 2,32 (dd, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,67 a 1,57 (m, 2H), 0,94 (d, 6H), 0,N (m, 1H)
60	4-(azepan-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,57 a 7,54 (m, 2H), 6,99 a 6,94 (m, 2H), 6,85 (brs, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,59 a 3,35 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,79 (brs, 4H), 1,56 (dd, 4H)

Tabela 1-7

Ex.	Composto	Espectro de RMN
61	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,54 a 7,49 (m, 2H), 7,07 (brs, 1H), 6,99 a 6,93 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,38 (brs, 1H), 4,21 (brs, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,74 a 1,58 (m, 7H), 1,50 a 1,45 (m, 1H), 0,89 (dd, 3H)
62	4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,56 a 7,50 (m, 2H), 7,00 a 6,94 (m, 2H), 6,78 (brs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,55 (brs, 2H), (s, 3H), 1,89 a 1,82 (m, 1H), 1,75 a 1,69 (m, 4H), 1,68 a 1,52 (m, 1H), (s, 3H), 1,23 (s, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

63	*N*-(4-íluorfenil)-4-metil-6-(4-fenilpiperidin-1 -il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 a 7,51 (m, 2H), 7,33 a 7,30 (m, 2H), 7,24 a 7,22 (m, 2H), 7,00 a 6,96 (m, 2H), 6,82 (brs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,85 a 2,74 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,94 (d, 2H), 1,76 a 1,69 (m, 2H)
64	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(piperazin-l-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 a 7,48 (m, 2H), 7,02 a 6,95 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 3,59 (dd, 4H), 2,93 (dd, 4H), 2,27 (s, 3H)
65	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 a 7,49 (m, 2H), 7,05 (brs, 1H), 7,01 a 6,96 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 3,62 (dd, 4H), 2,46 (dd, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)
66	4-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,53 a 7,50 (m, 2H), 7,00 a 6,96 (m, 2H), 6,91 (brs, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,33 a 3,29 (m, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,20 (d, 3H)
67	4-(3,5-dimetilpiperazin-1 -il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,00 a 6,96 (m, 2H), 6,89 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 2,89 a 2,84 (m, 2H), 2,45 (dd, 2H), 2,26(s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

68	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 a 7,52 (m, 2H), 7,07 (brs, 1H), 6,99 a 6,94 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (dd, 1H), 1,86 a 1,61 (m, 6H), 1,49 a 1,09 (m, 6H)
69	*N*-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(octahidroisoquinolin-2(1*H*)-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,11 (brs, 1H), 7,00 a 6,95 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,89 (brs, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,92 a 1,88 (m, 1H), 1,82 a 1,78 (m, 2H), 1,76 a 1,24 (m, 9H)
70	4-(5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,56 a 7,50 (m, 2H), 7,08 (brs, 1H), 7,08 a 6,96 (m, 2H), 5,94 a 5,89 (m, 2H), 5,78 a 5,75 (m, 1H), 4,00 (brs, 2H), 3,74 (dd, 2H), 2,26 a 2,22 (m, 5H)

Tabela 1-8

Ex.	Composto	Espectro de RMN
71	2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il] piperidin-2 -il]etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,47 a 7,43 (m, 2H), 7,02 a 6,97 (m, 2H), 6,87 (brs, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,90 (brs, 1H), 3,82 (brs, 1H), 3,55 a 3,50 (m, 1H), 3,28 (dd, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (dd, 1H), 1,78 a 1,28 (m, 7H)

72	2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-2-il]metanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 a 7,45 (m, 2H), 7,01 a 6,94 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,68 (brs, 1H), 4,11 (brs, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,81 a 1,49 (m, 6H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
73	*N*-[4-(octahidroquinolin-l(2_H)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,09 (brs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,12 a 7,08 (m, 2H), 6,89 (brs, 1H), (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,26 (dd, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,18 a 3,15 (m, 1H), (dd, 2H), 2,23 (dd, 1H), 1,89 a 1,50 (m, 10H), 1,38 a 1,26 (m, 2H), 1,16 a 1,10 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
74	2-{1-[2-(l*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,44 (brs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,99 (dd, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,05 (brs, 1H), 3,84 a 3,72 (m, 1H), 3,55 a 3,53 (m, 1H), 3,45 a 3,38 (m, 1H), 2,99 a 2,93 (m, 1H), 2,47 (dd, 2H), 2,11 a 2,05 (m, 1H), 1,78 a 1,44 (m, 9H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

75	Hidrocloreto de 2-{1-[2-(1*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 12,00 (brs, 1H), 10,26 (brs, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,60 a 5,40 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,10 a 4,00 (m, 1H), 3,79 (brs, 1H), 3,65 a 3,50 (m, 1H), 3,20 (t, 1H), 2,15 a 2,05 (m, 2H), 2,05 a 2,00 (m, 1H), 1,90 a 1,60 (m, 6H), 1,50 a 1,35 (m, 3H), 0,85 (t, 3H)
76	*N*-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,12 (brs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 a 7,06 (m, 2H), 6,96 (brs, 1H), 6,47 (dd, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,61 (dd, 4H), 2,47 (dd, 2H), 1,N a 1,61 (m, 8H), 0,97 (t, 3H)
77	*N* -(4-morfolino-6-propilpirímidin-2-il)-*1H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,18 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,11 a 7,07 (m, 2H), 6,95 (brs, 1H), 6,48 (dd, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,77 (dd, 4H), 3,60 (dd, 4H), 2,50 (dd, 2H), 1,N a 1,72 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
78	*N*-[4-(2-etilpiperidin-1-il) -6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (brs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 a 7,07 (m, 2H), 6,89 (brs, 1H), (dd, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 4,28 (brs, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,46 (dd, 2H), 1,78 a 1,61 (m, 9H), 1,54 a (m, 1H), 1,05 (dd, 3H), 0,97 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

79	Hidrocloreto de *N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-1H-indol-6-amina*	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 a 7,56 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,81 a 3,75 (m, 8H), 2,60 (dd, 2H), 1,77 a 1,71 (m, 2H), 1,03 (dd, 3H)

Tabela 1-9

Ex.	Composto	Espectro de RMN
80	(*R*)-3-[4-(3-etilmorfolino) -6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,08 (brs, 1H), 4,00 a 3,94 (m, 3H), 3,64 a 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,49 (dd, 2H), 1,96 a 1,68 (m, 4H), 0,99 a 0,91 (m, 6H)
81	4-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-3-metilpiperazino-1-carboxilato de *(R)-tert*-butila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (brs, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,54 a 3,95 (m, 4H), 3,27 a 2,99 (m, 3H), 2,50 (dd, 2H), 1,76 a 1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (d, 3H), 0,99 (t, 3H)
82	Dihidrocloreto de (*R*)-3-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 a 7,58 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,54 a 3,24 (m, 7H), 2,71 (dd, 2H), 1,83 a 1,78 (m, 2H),1,47 (d, 3H), 1,06 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

83	Hidrocloreto de 4-morfolino-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,30 (s, 1H), 9,05 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,88 (brs, 8H), 2,68 (dd, 2H), 1,92 a 1,84 (m, 2H), 1,04 (t, 3H)
84	Hidrocloreto de *N-(4*-fluor-3-nitrofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,24 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,87 (brs, 8H), 2,68 (dd, 2H), 1,91 a 1,85 (m, 2H), 1,04 (t, 3H)
85	Hidrocloreto de *N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,39(s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,02(s, 1H), 3,87 (brs, 8H), 2,68 (dd, 2H), 1,91 a 1,83 (m, 2H), 1,04 (t, 3H)
86	Hidrocloreto de *N-(3*-metoxifenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,86 (brs, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,28 a 7,12 (m, 3H), 6,69 (dd, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,96 a 3,61 (m, 8H), 2,64 (dd, 2H), 1,89 a 1,83 (m, 2H), 1,02 (t, 3H)
87	Hidrocloreto de *N*-(4-metoxifenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,29 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 a 3,71 (m, 8H), 2,64 (dd, 2H), 1,89 a 1,83 (m, 2H), 1,02 (t, 3H)

88	Hidrocloreto de *N*-[3-(metiltio)fenil]-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,31 a 7,23 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 3,93 a 3,64 (m, 8H), 2,64 (dd, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,03 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
89	Hidrocloreto de *N-(3*-clorofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,97 (brs, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,83 (brs, 8H), 2,66 (dd, 2H), 1,90 a 1,84 (m, 2H), 1,03 (t, 3H)

Tabela 1-10

Ex.	Composto	Espectro de RMN
90	Hidrocloreto de *N-(3*-cloro-4-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,83 (brs, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,90 a 3,65 (m, 8H), 2,64 (dd, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,89 a 1,84 (m, 2H), 1,02 (t, 3H)
91	Hidrocloreto de 4-morfolino-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,26 (brs, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,80 (brs, 4H), 3,67 (brs, 4H), 2,55 (dd, 2H), 1,81 a 1,75 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

92	Hidrocloreto de *N*-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-5-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,80 a 3,74 (m, 8H), 2,60 (dd, 2H), 1,85 a 1,71 (m, 2H), 1,04 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
93	Hidrocloreto de *N-(4*-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-2-(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,85 a 3,78 (m, 8H), 2,66 (dd, 2H), 1,82 a 1,76 (m, 2H), 1,07 (t, 3H)
94	Hidrocloreto de *N-(4*-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)quinolin-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,83 (brs, 8H), 2,66 (dd, 2H), 1,91 a 1,85 (m, 2H), 1,03 (t, 3H)
95	3-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-ilamino)benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 a 7,41 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,85 (brs, 8H), 2,67 (dd, 2H), 1,91 a 1,85 (m, 2H), 1,03 (t, 3H)
96	*N*-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,62 (brs, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,79 a 3,77 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,50 (dd, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,77 a 1,71 (m, 2H), 0,98 (t,

97	*N*-(5-cloro-2-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,62 (brs, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,80 a 3,74 (m, 4H), 3,62 a 3,57 (m, 4H), 2,49 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,77 a 1,71 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
98	*N*-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il) quinolin-3-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 a 7,49 (m, 2H), 7,32 (brs, 1H), 5,96 (d, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,63 (s, 4H), 2,54 (dd, 2H), 1,80 a 1,72 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
99	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 7,N (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,19 (brs, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,47 (brs, 1H), 4,33 (brs, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,48 (dd, 2H), 1,82 a 1,53 (m,10H), 1,00 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)

Tabela 1-11

Ex.	Composto	Espectro de RMN
100	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,16 (dd, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 4,29 (brs, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,48 (dd, 2H), 1,78 a 1,49 (m, 10H), 0,98 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)

101	*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,36 a 7,26 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,27 (brs, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,47 (dd, 2H), 1,78 a 1,48 (m, 10H), 0,98 (t, 3H), 0,88 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
102	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metoxifenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,49 (s, 1H), 7,16 (dd, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,42 (brs, 1H), 4,31 (brs, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (dd, 1H), 2,46 (dd, 2H), 1,78 a 1,47 (m, 10H), 0,98 (t, 3H), 0,90 (t, 3H)
103	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-metoxifenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (brs, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,42 (brs, 1H), 4,24 (brs, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,50 (dd, 2H), 1,79 a 1,47 (m, 10H), 0,99 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)
104	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-[3-(metiltio)fenil]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (brs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 4,30 (brs, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,51 a 2,48 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76 a 1,51 (m, 10H), 0,99 (t, 3H), 0,90 (t, 3H)

105	*N*-(3-clorofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (brs, 1H), 4,24 (brs, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,48 (dd, 2H), 1,76 a 1,49 (m, 10H), 0,99 (t, 3H), 0,92 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
106	*N*-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,85 (brs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,43 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,44 (dd, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,74 a 1,48 (m, 10H), 0,98 (t, 3H), 0,91 (t, 3H)
107	4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil) fenil]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (brs, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,45 (brs, 1H), 4,29 (brs, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,50 (dd, 2H), 1,81 a 1,49 (m, 10H), 0,99 (t, 3H), 0,88 (t, 3H)
108	*N*-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il] - l*H*-indol-5-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,42 (brs, 1H), 8,50 (brs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 a 7,25 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,49 a 4,11 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,55 (dd, 2H), 1,86 a 1,50 (m, 10H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (t, 3H)

109	*N*-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 (brs, 1H), 8,35 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,35 (brs, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,49 (dd, 2H), 1,N a 1,44 (m, 10H), 0,94 (t, 3H), 0,84 (t, 3H)

Tabela 1-12

Ex.	Composto	Espectro de RMN
110	*N*-[4-(2-etilpiperidin-1-il) -6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,00 (dd, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,16 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,31 (brs, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,50 (dd, 2H), 1,82 a 1,51 (m, 10H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (t, 3H)
111	3-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,22 (brs, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,47 (dd, 2H), 1,79 a 1,48 (m, 10H), 0,98 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)
112	4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(5-metóxi-2-metilfenil)-6-propilpirimidin- 2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,62 (brs, 1H), 6,47 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,38 (brs, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,77 a 1,45 (m, 10H), 0,98 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)

113	*N*-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,57 (brs, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,42 (brs, 1H), 4,25 (brs, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,46 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,75 a 1,48 (m, 10H), 0,97 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
114	*N*-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-3-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,93 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 a 7,46 (m, 2H), 7,26 (brs, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,46 (brs, 1H), 4,31 (brs, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,51 (dd, 2H), 1,81 a 1,50 (m, 10H), 1,00 (t, 3H), 0,91 (t, 3H)
115	Hidrocloreto de *N-(4*-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,80 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 a 7,47 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,11 a 3,21 (m, 5H), 2,63 (dd, 2H), 1,91 a 1,54 (m, 10H), 1,03 (t, 3H), 0,94 (t, 3H)
116	Hidrocloreto de 3-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 13,60 (brs, 1H), 11,04 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 a 7,26 (m, 2H), 5,96 (brs, 1H), 4,89 (brd, 1H), 3,90 (brd, 1H), 3,15 (brd, 1H), 2,65 a 2,62 (m, 2H), 1,90 a 1,54 (m, 10H), 1,04 (t, 3H), 0,94 (brs, 3H)

117	(*R*)-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDC1$_3$) δ 8,85 (d, 1H), 7,55 (brs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,25 a 3,19 (m, 2H), 3,07 a 3,04 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,51 (dd, 2H), 1,77 a 1,69 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
118	(*R*)-*N*-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-*1H*-indol-6-amina	RMN de >H (400 MHz, CD$_3$OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,87 (brs, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,48 a 3,23 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,56 (dd, 2H), 1,78 a1,72 (m, 2H), 1,38 (d, 3H), 1,01 (t, 3H)
119	(*R*)-*N*-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDC1$_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,43 a 7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,28 a 3,19 (m, 2H), 3,08 a 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,53 (dd, 2H), 1,81 a 1,72 (m, 2H), 1,37 (d, 3H), 1,00 (t, 3H)

Tabela 1-13

Ex.	Composto	Espectro de RMN

120	*(R)-N*-(2-metilpiperazin-1 -il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,81 (brd, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,30 a 3,23 (m, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,53 (dd, 2H), 1,79 a 1,73 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 0,99 (t, 3H)
121	(*R*)-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,75 (brs, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,27 a 3,21 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,51 (dd, 2H), 1,78 a 1,70 (m, 2H), 1,33 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
122	(*R*)-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,N a 4,75 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,26 a 3,19 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,50 (dd, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,77 a 1,70 (m, 2H), 1,32 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)
123	(*R*)-4-fluor-N^1-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79 a 6,77 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,87 (brs, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,44 a 3,25 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,53 (dd, 2H), 1,76 a 1,70 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 0,99 (t, 3H)

124	(*R*)-N^1-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,87 (brs, 1H), 4,40 (dd, 1H), 3,39 a 3,21 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 2,50 (dd, 2H), 1,76 a 1,70 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)
125	(*R*)-2-fluor-5-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD*3*OD) δ 8,26 a 8,24 (m, 1H), 7,82 a 7,78 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,59 (brs, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,18 a 3,12 (m, 2H), 3,04 a 2,98 (m, 2H), 2,85 a 2,79 (m, 1H), 2,50 (dd, 2H), 1,76 a 1,69 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
126	(*R*)-2-metil-5-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,74 a 4,73 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,28 a 3,20 (m, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,98 a 2,92 (m, 1H), 2,51 (dd, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,N a 1,71 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)
127	(*R*)-2-amino-5-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,88 (brs, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,43 a 3,24 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,51 (dd, 2H), 1,76 a 1,68 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 0,99 (t, 3H)

128	(*R*)-N^1-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,88 (brs, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,40 a 3,24 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 2,50 (dd, 2H), 1,76 a 1,71 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)
129	(*R*)-3-amino-5-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,84 (brd, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,39 a 3,20 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 1,N a 1,69 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 0,98 (t, 3H)

Tabela 1-14

Ex.	Composto	Espectro de RMN
130	(*R*)-3-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,47 a 3,31 (m, 4H), 3,14 (dd, 1H), 2,53 (dd, 2H), 1,78 a 1,72 (m, 2H), 1,37 (d, 3H), 0,99 (t, 3H)
131	3-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,92 (br, 1H), 4,01 (br, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,52 (t, 2H), 2,10 a 2,05 (m, 2H), 1,81 a 1,72 (m, 8H), 1,53 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

132	Hidrocloreto de 2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,39 (br, 1H), 11,20 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,41 (br, 1H), 4,90 a 4,87 (br, 1H), 4,47 (br, 1H), 3,83 (br, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,09 (m, 2H),2,00 a 1,84 (m, 16H), 1,60 (br, 2H), 0,99 (m, 6H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
133	Hidrocloreto de 2-(l-{2-[3-(metiltio)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol	RMN de ^{1}H (400. MHz, $CDC1_3$) δ 13,60 (s, 1H), 13,35 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 a 7,21 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,45 (br, 1H), 3,82 a 3,75 (br, 2H), 3,58 (br, 1H), 3,47 (br, 1H), (t, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 2,33 (br, 2H), 2,08 (br, 2H), 1,85 (m, 16H), 1,50 (br, 2H), 0,95 (m, 6H)
134	2-{1-[2-(l-etil-l*H*-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,89 (brs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,04 a 7,00 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,92 (br, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (br, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,09 a 2,04 (m, 2H), 1,82 a 1,71 (m, 8H), 1,55 (t, 3H), 1,28 (t, 3H)

135	2-{1-[2-(l*H*-indol-5-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,20 a 6,98 (br, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,98 (br, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,82 a 1,62 (m, 8H), 1,56 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
136	2-(l-{6-propil-2-[2-(trifluormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino]pirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,09 (br, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (br, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,81 (brs, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,08 (br, 1H), 3,81 (br, 2H), 3,67 a 3,51 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,75 a 1,61 (m, 7H), 1,52 (m, 1H), 0,93 (t, 3H)
137	2-{1-[2-(4-metoxifenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,97 (br, 1H), 4,87 (br, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57 (br, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,80 a 1,70 (m, 8H), 1,53 (m, 1H), 1,00 (t, 3H)
138	2-{1-[2-(3-metoxifenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,42 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (br, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,97 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,79 a 1,63 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 1,00 (t, 3H)

Tabela 1-15

Ex.	Composto	Espectro de RMN
139	2-{1-[2-(5-metóxi-2-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,94 (br, 1H), 4,09 (br, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,96 (t, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,80 a 1,64 (m, 8H), 1,52 (m, 1H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
140	2-{1-[2-(3-cloro-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,91 (br, 1H), 3,96 (br, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,97 (t, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,77 a 1,71 (m, 8H), 1,52 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
141	2-{1-[2-(3-nitrofenilamino) -6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,99 (br, 1H), 3,96 (br, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 a 1,68 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

142	2-{1-[2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,97 (br, 1H), 3,97 (br, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,80 a 1,71 (m, 8H), 1,52 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)
143	2-{1-[2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,78 (br, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,99 (br, 1H), 3,86 (br, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 a 2,05 (br, 1H), 1,82 a 1,57 (m, 9H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
144	2-{1-[6-propil-2-(quinolin-6-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d,1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (br, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,01 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,96 (t, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,84 a 1,68 (m, 8H), 1,57 (m, 1H), 1,01 (t, 3H)
145	2-{1-[2-(3-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,85 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (br, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,93 (br, 1H), 3,90 (br, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,96 (t, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,79 a 1,65 (m, 8H), 1,52 (m, 1H), 0,97 (t, 3H)

146	7-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-4-metil-2*H*-cromen-2-ona	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,85 (br, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,95 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,97 (t, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,79 a 1,69 (m, 8H), 1,56 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)
147	2-{1-[6-propil-2-(3-trifluormetilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,97 (br, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,94 (br, 1H), 4,13 (br, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,50 (t, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80 a 1,63 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

Tabela 1-16

Ex.	Composto	Espectro de RMN
148	2-{1-[6-propil-2-(quinolin-3-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 a 7,51 (m, 2H), 7,47 (br, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,00 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,97 (t, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,81 a 1,65 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 1,99 (t, 3H)

149	Hidrocloreto de 3-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 13,60 (br, 1H), 11,06 (d, 1H), 8,16 (br, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 6,03 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,00 a 1,57 (m, 16H), 1,52 (m, 2H), 1,00 (m, 6H)
150	Dihidrocloreto de (*S*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 a7,83 (d, 1H), 7,72 a 7,64 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,59 a 3,99 (br, 2H), 3,65 a 3,60 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (br,1H), 1,80 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)
151	Dihidrocloreto de (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,64 (br, 1H), 4,47 a 4,03 (br, 2H), 3,50 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,07 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
152	Dihidrocloreto de (*S*)-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 a 7,94 (br, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,62 (br, 1H), 4,82 a 4,18 (br, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,48 (br, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (br, 1H), 1,96 (br, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)

153	(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDC1$_3$) δ 8,25 (d, 1H), 7,42 (d, H), 7,40 (br, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,47 a 2,45 (m, 5H), 2,02 (br, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,00 (t, 3H)
154	(*S*)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8,11 (s,1H), 7,51 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,94 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,29 (br, 1H), 4,05 (br, 1H), 3,05 (t, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,49 a 2,45 (m, 3+2H), 2,01 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,85 (t, 3H)
155	(S)-5-{4-[3-(pentilamino)piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,00 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,68 (m, 3H), 2,48 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,N (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,31 (m, 4H), 0,98 (t, 3H), 0,87 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

156	(*S*)-5-{4-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,59 a 2,44 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,77 (m, 5H), 1,55 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (m, 6H)

Tabela 1-17

Ex.	Composto	Espectro de RMN
157	(*S*)-5-{4-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,47 (m, 5H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 3H), 1,45 (m, 3H), 0,95 (t, 3H), 0,85 (m, 6H)
158	(*S*)-2-metil-5-{4-[3-(neopen tilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDl_3$3) S 8,07 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,95 (br, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,47 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (s, 9H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

159	(*S*)-5-(4-{3-[(1*H*-pirrol-2-il) metilaminojpiperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (br, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,32 (br, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,48 a 2,45 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,95 (m, 3H)
160	(*S*)-2-me til-5-(4-propil-6-{3-[(tiofen-2-ilmetil)amino] piperidin-1-il}pirimidin-2-ilamino)benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,20 a 7,16 (m, 2H), 7,00 (br, 1H), 6,94 a 6,91 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,46 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,58 a 1,45 (m, 3H), 0,98 (t, 3H)
161	(*S*)-5-(4-{3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)amino]piperidin-1 -il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s,1H), 7,52 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,97 (br, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,20 a 4,09 (m, 2H), 3,N (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,N (m, 1H), 1,69 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

162	(*S*)-2-metil-5-{4-[3-(3-metiltiopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilaminojbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,47 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
163	(*S*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,10 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,90 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,49 (m, 5H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,98 (t, 3H), 0,48 (m, 2H), 0,13 (m, 2H)
164	(*S*)-5-{4-[3-(4-hidroxibenzilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,24 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 0,97 (t, 3H)

Tabela 1-18

Ex.	Composto	Espectro de RMN

165	(*S*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,09 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,87 (br, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,44 a 4,31 (br, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,05 (t, 6H), 0,98 (t, 3H)
166	(*S*)-5-(4-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,17 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,99 (br, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,49 a 4,04 (br, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,55 (m, 4H), 0,20 (m, 4H)
167	(*R*)-5-(4-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,17 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,39 (br, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,49 a 4,04 (br, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,55 (m, 4H), 0,20 (m, 4H)
168	4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,61 (m, 6H), 1,21 (m, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

169	4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,91 a 1,66 (m, 7H), 1,39 (m, 3H), 1,27 a 1,13 (m, 6H)
170	4-etil-6-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil) pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,51 a 4,27 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,88 a 1,66 (m, 7H), 1,51 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 0,99 (m, 3H)
171	2-{1-[6-etil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il]etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,59 a 3,49 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,86 a 1,69 (m, 8H), 1,53 (m, 1H), 1,23 (m, 3H)
172	4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-morfolinopirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,76 a 3,70 (m, 8H), 2,62 (q, 2H), 1,25 (t, 3H)
173	Hidrocloreto de *N*-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-*1H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,20 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

174	2-{1-[2-(4-metil-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-2 -il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,70 (brs, NH), 7,38 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,08 (brs, 1H), 3,99 (brs, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,54 a 2,47 (m, 5H), 2,08 (m, 1H), 1,80 a 1,70 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

Tabela 1-19

Ex.	Composto	Espectro de RMN
175	2-{1-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 (brs, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,47 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 0,85 (t, 3H)
176	2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,85 (brs, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,93 (s, 1H+2H), 5,08 (brs, 1H), 3,89 (brs, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,82 a 1,66 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)
177	5-{4-[2-(2-hidroxietiljpiperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (brs, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,93 (brs, 1H), 3,90 (brs, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,47 (m, 3H+2H), 2,07 (m, 1H), 1,74 a 1,69 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
178	2-fluor-5-{4-[2-(2-hidroxietiljpiperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,92 (brs, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,73 (m, 8H), 1,53 (m, 1H), 1,00 (t, 3H)
179	2-amino-5-{4-[2-(2-hidroxietiljpiperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (brs, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (brs, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (brs, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,05 (t, 1H), 1,72 (m, 8H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (t, 3H)
180	2-{1-[2-(3-amino-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,00 (brs, 1H), 3,84 (brs, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,71 (m, 8H), 1,52 (m, 1H), 0,85 (t, 3H)
181	2-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (d, 1H), 6,98 (brs, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,71 (m, 8H), 1,53 (m, 1H), 0,88 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
182	2-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (brs, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,84 (brs, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,71 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
183	2-{1-[2-(indolin-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 3,85 (brs, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,71 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
184	(*S*)-2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,21 (brs, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,94 (brs, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,75 a 1,51 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)

Tabela 1-20

Ex.	Composto	Espectro de RMN
185	(*S*)-2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,97 (brs, 1H), 4,06 (brs, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,03 (t, 1H), 2,51 (t, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (m, 6H), 1,54 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
186	(*R*)-2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,00 (brs, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,01 (t, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 6H), 1,55 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)
187	3-[4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,38 (t, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,86 a 1,58 (m, 10H), 1,40-1,19 (m, 2H), 1,17 a 1,12 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
188	*N*-(3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,40 (brs, NH), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,93 a 1,68 (m, 8H), 1,40 a 1,18 (m, 6H), 1,01 (t, 3H)
189	*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,80 (s, 1H), 7,90 (brs, NH), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 8H), 1,42 a 1,14 (m, 6H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

190	*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,69 (s, 1H), 8,52 (brs, NH), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 8H), 1,41 a 1,13 (m, 6H), 1,00 (t, 3H)
191	*N*-(3-metoxifenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,87 (brs, NH), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 5,N (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,87 a 1,66 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 1,38 a 1,28 (m, 5H), 1,26 (t, 3H)
192	*N*-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,71 (brs, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,82 a 1,67 (m, 8H), 1,42 a 1,26 (m, 6H), 1,01 (t, 3H)
193	*N*-(4-metoxifenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 9,22 (brs, NH), 7,52 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,84 a 1,66 (m, 8H), a 1,14 (m, 6H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

194	4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propil-*N*-(3-trifluormetilfenil)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (brs, NH), 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,86 a 1,66 (m, 8H), 1,45 a 1,12 (m, 6H), 1,00 (t, 3H)

Tabela 1-21

Ex.	Composto	Espectro de RMN
195	*N*-(3-clorofenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,33 (brs, NH), 7,86 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,51 (t, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,86 a 1,63 (m, 8H), 1,53 a 1,16 (m, 6H), 1,00 (t, 3H)
196	*N*-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirímidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,89 a 1,64 (m, 8H), 1,51 a 1,12 (m, 6H), 1,02 (t, 3H)
197	*N*-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,90 (brs, NH), 7,81 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,87 a 1,64 (m, 8H), 1,55 a 1,14 (m, 6H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

198	*N*-(3-metiltiofenil)-4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (brs, NH), 7,59 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,N (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,32 a 3,21 (m, 2H), 2,48 (m, 2H+3H), 2,14 (m, 1H), 1,86 a 1,65 (m, 8H), 1,49 a 1,15 (m, 6H), 1,00 (t, 3H)
199	*N*-[4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-*1H*-indol-5-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (brs, NH), 8,37 (s, NH), 7,92 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,39 a 3,21 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,85 a 1,62 (m, 8H), 1,68 a 1,25 (m,6H), 1,01 (t, 3H)
200	*N*-[4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-*1H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (brs, NH), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,26 a 3,13 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,83 a 1,62 (m, 8H), 1,35 a 1,10 (m, 6H), 0,99 (t, 3H)
201	*N*-[4-(octahidroquinolin-l(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 a 7,93 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,35 a 3,25 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,79 a 1,75 (m, 8H), 1,25 (m, 6H), 1,02 (m, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

202	4-metil-7-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-amina]-2*H*-cromen-2-ona	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,51 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,86 a 1,67 (m, 8H), 1,44 a 1,15 (m, 6H), 1,13 (t, 3H)
203	*N*-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-3-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,56 a 7,49 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,87 a 1,35 (m, 8H), 1,26 a 1,02 (m, 6H), 0,84 (m, 3H)
204	Hidrocloreto de *N*-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1*H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,40 a 4,10 (brs, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,82 a 1,72 (m, 8H), 1,34 a 1,23 (m, 6H), 1,03 (m, 3H)

Tabela 1-22

Ex.	Composto	Espectro de RMN
205	(*R*)-5-{4-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,48 (m, 5H), 2,06 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
206	(*R*)-5-{4-[3-(propilamino) piperidin-l-il]-6-ropilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,13 (br, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76 a 1,57 (m, 5H), 1,26 (m, 2H), 1,01 (t, 3H), 0,92 (t, 3H)
207	(*R*)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,51 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (t, 3H)
208	(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,49 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,98 (t, 3H), 0,87 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

209	(*R*)-5-{4-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,59 a 2,44 (m, 7H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (m, 6H)
210	(*R*)-5-{4-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,55 (br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,55 (m, 4H), 0,98 (t, 3H), 0,85 (m, 6H)
211	(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (br, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,47 (m, 5H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (s, 9H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

212	(*R*)-5-{4-[3-(isopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,27 a 3,14 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,53 a 2,49 (s, 5H), 2,16 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,99 (t, 3H)

Tabela 1-23

Ex.	Composto	Espectro de RMN
213	(*R*)-5-(4-{3-[(1*H*-pirrol-2-il)metilamino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 9,12 (br, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,32 (br, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,52 a 2,48 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,97 (m, 3H)
214	(*R*)-2-metil-5-(4-propil-6-{3-[(tiofen-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}pirimidin-2-ilamino) benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,20 a 7,16 (m, 2H), 7,11 (br, 1H), 6,94 a 6,91 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,46 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,58 a 1,45 (m, 3H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

215	(*R*)-5-(4-{3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil) amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDC1$_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,13 a 4,09 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,69 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
216	(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(3-metiltiopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCI$_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,58 (br, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,47 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
217	(*R*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCI$_3$) δ 8,10 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,49 (m, 5H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,98 (t, 3H), 0,49 (m, 2H), 0,15 (m, 2H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

218	(*R*)-5-{4-[3-(ciclopentilmetilamino)piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,08 (s,1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,06(m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H),2,72 a 2,62 (m, 3H), 2,51 a 2,48 (s,5H), 2,07 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,57(m, 6H), 1,18 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
219	(*R*)-5-{4-[3-(4-hidroxibenzilamino) piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,68 (br, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,24 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 0,99 (t, 3H)
220	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,54 a 6,43 (m, 1H), 4,63 a 4,22 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 a 3,13 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,99 (d, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,05(t, 3H)
221	Dihidrocloreto de *(R)*-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,62 a 7,59 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,59 a 3,42 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 a 1,77 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 1,04 (t, 3H)

Tabela 1-24

Ex.	Composto	Espectro de RMN
222	Dihidrocloreto (*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,45 (brs, 1H), 4,11 (brs, 1H), 3,55 a 3,40 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)
223	*(R)*-3-{4-[3-(propilamino) piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,20 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (t, 1H), 2,88 (t, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,53 a 1,41 (m, 4H), 1,26 (m, 1H), 0,98 (m, 3H), 0,92 (m, 3H)
224	Dihidrocloreto de *(R)*-3-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,50 (brs, 1H), 3,61 a 3,40 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,87 a 1,73 (m, 4H), 1,06 (t, 4H), 0,69 (m, 2H), 0,35 (m, 2H)
225	(*R*)2-fluor-5-{4-[3-(propilamino)piperidin-1 -il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,23 (brs, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,46 (m, 2H), 1,80 a 1,69 (m, 3H), 1,55 a 1,26 (m, 4H), 1,26 (m, 1H), 1,00 a 0,91 (m, 6H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
226	Dihidrocloreto de *(R)*-5-{4-[3-(ciclopropilme ilamino) piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 a 4,04 (brs, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,06 (t, 4H), 0,71 (m, 2H), 0,37 (m, 2H)
227	(*R*)-*N*^{1}-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-il}-4-fluorbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,11 (d, 1H), 6,88 a 6,84 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,95 a 3,89 (m, 3H), 3,14 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,78 a 1,55 (m, 4H), 1,00 a 1,97 (m, 4H), 0,53 (m, 2H), 0,21 (m, 2H)
228	*(R)*-*N*^{1}-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,58 a 2,50 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,99 (m, 4H), 0,50 (m, 2H), 0,14 (m, 2H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

229	(*R*)-3-amino-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-l-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66(brs, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,74 a 1,48 (m, 4H), 0,98 (m, 4H), 0,52 (m, 2H), 0,21 (m, 2H)
230	(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,67 (brs, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 2,98 a 2,91 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,42 a 2,37 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,69 a 1,62 (m, 3H), 1,42 (m, 2H), 0,86 (m, 4H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H)
231	(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,24 a 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 4H), 0,98 (m, 4H), 0,53 (m, 2H), 0,20 (m, 2H)

Tabela 1-25

Ex.	Composto	Espectro de RMN
232	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,09 (brs, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (s, 3H+1H), 1,68 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

233	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[6-butil-2-(4-metil-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il] piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,75 a 4,06 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,59 a 3,13 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (s, 3H+1H), 1,71 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
234	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[6-butil-2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,78 a 3,97 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,50 a 3,08 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,93 (s, 3H+1H), 1,69 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
235	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[6-butil-2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,80 a 4,12 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,50 a 3,07 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,95 (s, 3H+1H), 1,70 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
236	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 a 6,97 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,50 a 3,13 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H+1H), 1,69 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

237	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[2-(3-amino-5-trifluormetilfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 a 6,93 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,73 a 4,07 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (s, 3H+1H), 1,69 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)
238	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,48 a 4,11 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,01 a 1,89 (m, 1H+3H+1H), 1,67 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
239	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[6-butil-2-(4-fluor-3-trifluormetilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 a 7,70 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 6,54 a 6,44 (m, 1H), 4,57 a 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,48 a 3,13 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (s, 1H+3H), 1,74 a 1,65 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
240	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,52 (brs, 1H), 4,63 a 4,07 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,50 a 3,10 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,96 (s, 1H+3H), 1,68 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

241	Hidrocloreto de (*R*)-N-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (brs, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,70 a 3,85 (m, 3H), 3,56 a 3,20 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (s, 1H+3H), 1,68 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

Tabela 1-26

Ex.	Composto	Espectro de RMN
242	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 a 7,16 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,71 a 3,86 (m, 3H), 3,50 a 3,10 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 1H+3H), 1,70 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
243	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[2-(4-amino-3-cianofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,39 (brs, 1H), 4,56 a 4,02 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,50 a 3,13 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,01 a 1,89 (m, 1H+3H+1H), 1,66 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
244	(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,47 (s, NH), 7,20 a 7,15 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,45 (m, 5H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,97 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
245	*(R)-N*-{1-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (brs, NH), 7,36 a 7,31 (m, 2H), 7,22 a 7,16 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,48 (m, 5H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)
246	(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,15 a 3,90 (m, 4H), 3,34 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,04 (t, 3H)
247	(*R*)-*N*-(1-{2-[3-amino-5-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 0,97 (t, 3H)
248	(*R*)-*N*-(1-{2-[4-amino-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,01 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,86 a 3,58 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,75 a 1,67 (m, 5H), 0,98 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

249	(*R*)-*N*-(l-{2-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, NH), 7,45 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,76 a 1,62 (m, 5H), 0,98 (t, 3H)
250	(*R*)-*N*-(l-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,48 (m, NH), 6,86 (t, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,24 a 4,15 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 5H), 0,97 (t, 3H)
251	(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,52 (s, NH), 7,07 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,53 (s, 2NH), 4,30 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,80 a 1,68 (m, 5H), 0,97 (t, 3H)

Tabela 1-27

Ex.	Composto	Espectro de RMN
252	(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,38 (s, NH), 7,07 (s, NH), 6,90 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,59 a 1,46 (m, 3H), 0,96 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
253	(*R*)-*N*-{1-[2-(3-cloro-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,81 (s,NH), 7,19 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,65 a 3,61 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,75 a 1,69 (m, 5H), 0,98(t, 3H)
254	(*R*)-2-hidróxi-*N*-(l-{2-[4-metil-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,26 (s, NH), 7,34 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,00 (brs, NH), 6,63 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,74 a 1,69 (m, 5H), 0,97 (t, 3H)
255	Hidrocloreto de *(R)-N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 7,33 (s, NH), 7,14 (s, 1H), 7,13 (brs, NH), 6,78 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,23 a 4,03 (m, 5H), 3,76 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,70 a 1,57 (m, 4H), 0,97 (t, 3H)
256	Dihidrocloreto de *(R)*-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 a 7,70 (m, 1H), 7,65 a 7,45 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (brs, 1H), 4,50 a 3,90 (m, 2H), 3,70 a 3,40 (m, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,30 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,90 (m, 1H), 1,90 a 1,60 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

257	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 a 7,25 (m, 2H), 7,00 a 6,85 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,60 a 3,85 (m, 2H), 3,60 a 3,30 (m, 3H), 2,70 a 2,50 (m, 2H), 2,20 a 2,10 (m, 1H), 2,05 a 1,60 (m, 4H), 1,04 (t, 3H)
258	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 a 7,10 (m, 3H), 6,70 a 6,45 (m, 1H), 4,70 a 3,90 (m, 2H), 3,65 a 3,30 (m, 3H), 2,85 a 2,65 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 a 2,10 (m, 1H), 2,05 a 1,90 (m, 1H), 1,90 a 1,50 (m, 4H), 1,03 (t, 3H)
259	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il) -6-propilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,70 a 3,90 (m, 2H), 3,65 a 3,30 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,90 (m, 1H), 1,90 a1,60 (m, 4H), 1,05 (t, 3H)
260	Dihidrocloreto de (*R*)-3-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il] aminojbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,75 a 6,60 (m, 1H), 4,80 a 3,90 (m, 2H), 3,75 a 3,40 (m, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,30 a 2,15 (m, 1H), 2,10 a 1,95 (m, 1H), 1,95 a 1,70 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)
261	Dihidrocloreto de *(R)*-2-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il] amino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,89 (brs, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,70 a 3,90 (m, 2H), 3,65 a 3,30 (m, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,60 (m, 5H), 1,04(t, 3H)

Tabela 1-28

Ex.	Composto	Espectro de RMN
262	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-clorobenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 a 7,20 (m, 1H), 7,04 (brs, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,65 a 7,50 (m, 1H), 4,75 a 3,90 (m, 2H), 3,65 a 3,30 (m, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,90 (m, 1H), 1,90 a 1,65 (m, 4H), 1,05 (t, 3H)
263	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (brs, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,70 a 3,90 (m, 2H), 3,70 a 3,30 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,65 (m, 5H), 1,06 (t, 3H)
264	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il] -1*H*-indol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CD3OD$) δ 7,80 a (m, 4H), 7,10 a 6,85 (m, 1H), 6,54 (brs, 1H), 4,70 a 3,90 (m, 2H), 3,70 a (m, 3H), 2,75 a 2,55 (m, 2H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,60 (m, 5H), 1,04 (t, 3H)
265	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*- (4-metil-3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,65 a 7,45 (m, 2H), 6,61 (brs, 1H), 4,60 a 3,90 (m, 2H), 3,60 a 3,30 (m, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,30 a 2,15 (m, 1H), 2,10 a 1,90 (m, 1H), 1,90 a 1,60 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

266	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*1-[4-(3-aminopiperídin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,52 (brs, 1H), 4,60 a 3,90 (m, 2H), 3,60 a 3,30 (m, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 2,05 a 1,90 (m, 1H), 1,90 a1,60 (m, 4H), 1,05 (t, 3H)
267	Dihidrocloreto de (*R*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino) piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87(s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,53 (br, 1H), 4,11 (br, 1H), 3,63 (br, 2H), 3,40 (br, 1H), 2,83 (br, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,01 (br, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,08 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,32 (m, 2H)
268	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,55 a 6,44 (m, 1H), 4,65 a 4,18 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 a 3,09 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,01 (br, 1H), 1,97 (d+m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)
269	(*R*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,50 a 4,27 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,48 (s+m, 3+2H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,10(t, 6H), 1,08 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
270	Dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCI_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,90 (br, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,46 a 4,27 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,07 (t, 6H), 0,98 (t, 3H)
271	(*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (br, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,33 (br, 1H), 4,03 (br, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,79 a 2,70 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 0,98 (t, 3H)

Tabela 1-29

Ex.	Composto	Espectro de RMN
272	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-cianofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,N (brs, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,53 (brs, 1H), 4,67 a 4,20 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,85 (brs, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,74 a 1,67 (s+m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,24 (m, 2H),1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

273	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,86 (br, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,85 (brs, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,01 a 1,85 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)
274	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 a 7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (brs, 1H), 4,78 (br, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,04 a 1,85 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,04 (t, 3H)
275	Hidrocloreto de *N*-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 a 8,22 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,41 (brs, 1H), 4,72 a 4,25 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,01 a 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,04 (t, 3H)
276	Hidrocloreto de *N*-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino) -6-propilpirimidin-4 -il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (br, 1H), 7,98 (br, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,50 (brs, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,32 a 4,13 (m, 1H), 3,82 (br, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,01 a 1,90 (m, 2H), 1,94 (s, 3H) 1,77 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
277	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[2-(4-fluor-3-trifluormetilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 a 7,18 (br, 1H), 6,95 (br,lH), 6,60 (br, 1H), 6,43 (br, 1H), 4,71 a 4,23 (br, 1H), 4,07 (br, 1H), 3,85 (br, 1H), 3,53 a 3,47 (br, 1H), 3,15 (br, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,01 (br, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,03 (t, 3H)
278	Hidrocloreto de *(R)-N*-(1-{2-[3-amino-5-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 a 3,39 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,10 a 1,95 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,05 (m, 3H)
279	Hidrocloreto de *(R)-N*-(1-{2-[4-amino-3-(trifluormetil) fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 a 8,00 (m, 1H), 7,93 a 7,66 (m, 1H), 7,53 a 7,41 (m, 1H), 6,57 a 6,44 (m, 1H), 4,57 a 4,40 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,86 (br, 1H), 3,57 a 3,41 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,01 a 1,94 (m, 2H), 1,95 (d, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,05 (m, 3H)
280	Dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,53 (br, 1H), 4,09 (br, 1H), 3,60 (br, 2H), 3,43 (br, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Tabela 1-30

Ex.	Composto	Espectro de RMN
281	Dihidrocloreto de (*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,52 (br, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m,4H), 1,25 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)
282	Dihidrocloreto de (*R*)-2-fluor-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 a 7,90 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,73 a 6,62 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,99 a 3,86 (m, 1H), 3,70 a 3,60 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,26 (br, 1H), 1,96 a 1,89 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,08 (t, 3H)
283	Dihidrocloreto de *(R)*-2-metil-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il) -6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (br, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,04 (t, 3H)
284	Dihidrocloreto de *(R)*-N^1-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil) benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 a 7,49 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,69 a 6,60 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 *a* 4,01 (m, 1H), 3,83 (br, 1H), 3,39 (br, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (br, 1H), 2,01 a 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
285	Dihidrocloreto de *(R)-N*1-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 a 7,45 (m, 1H), 7,29 a 7,13 (m, 1H), 7,06 a 6,94 (m, 1H), 6,62 a 6,53 (m, 1H), 4,32 a 4,20 (m, 1H), 3,99 a 3,65 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,48 a 3,31 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,04 (t, 3H)
286	Dihidrocloreto de (*R*)-3-amino-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,52 a 4,34 (m, 1H), 3,92 a 3,84 (m, 1H), 3,62 (br, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (s, 4H), 2,25 (br, 1H), 2,00 (br, 1H), 1,89 a 1,79 (m, 4H), 1,06 (t, 3H)
287	Dihidrocloreto de (*R*)-(4-fluor-3-trifluormetilfenil)-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 a 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,86 a 2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (br, 1H), 2,23 (br, 1H), 1,84 a 1,78 (m, 5H), 1,04 (t, 3H)
288	Dihidrocloreto de *(R)-N*1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 a (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,14 a 7,05 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), a 4,09 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,21 (br, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,25 (br, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
289	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 a 7,60 (m, 1H), 7,45 a 7,30 (m, 1H), 6,91 a 6,86 (m, 1H), 6,73 a 6,61 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,91 a 3,83 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,30 (br, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,25 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Tabela 1-31

Ex.	Composto	Espectro de RMN
290	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-[4-(3-etilaminopiperidin-l-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluorme til) benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (m, 1H), 7,39 a 7,29 (m, 1H), 7,20 a 6,97 (m, 1H), 6,78 a 6,55 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,84 a 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 a 1,70 (m, 1+4H), 1,23 (m, 3H), 1,03 (t, 3H)
291	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 a 7,63 (m, 2H), 7,36 a 7,29 (m, 1H), 6,73a 6,65 (m, 1H), 4,70 a 4,43 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,22 a 3,07 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,26 (br, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,75 a 1,24 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
292	Dihidrocloreto de (*R*)-3-amino-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,68 a 6,55 (m, 1H), 4,51 a 4,38 (m, 1H), 3,89 a 3,76 (m, 1H), 3,59 (br, 1H), 3,41 (br, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,23 a 1,17 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)
293	(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,59 a 3,31 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)
294	(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,47 a 3,30 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,13 (br, 1H), 1,77 (br, 1H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 0,97 (t, 3H)
295	Hidrocloreto de (*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 a 7,92 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,56 a 6,43 (d, 1H), 4,63 a 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,65 a 3,21 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,51 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 a 1,94 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 0,96 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

296	Dihidrocloreto de (*S*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1 -il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,53 (br, 1H), 4,09 (br, 1H), 3,60 (br, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)
297	Dihidrocloreto de 5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,51 (br, 1H), 4,33 a 4,01 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,26 (m, 3H), 1,07 (t, 3H)
298	Hidrocloreto de *N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino) pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,00 a 3,93 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,50 (m, 5H), 1,96 (s, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 0,94 (t, 3H)

Tabela 1-32

Ex.	Composto	Espectro de RMN

299	(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(etilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (brs, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,49 (s+m, 3+2H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 3H), 1,13 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)
300	(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(butilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (brs, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,71 a 2,47 (m, 3H), 2,52 a 2,48 (s+m, 3+2H), 2,04 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,49-1,26 (m, 7H), 0,95 (t, 3H), 0,91 (t, 3H)
301	(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(pentilamino)piperidin-l-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,17 (brs, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,72 a 2,62 (m, 3H), 2,52 a 2,47 (s+m, 3+2H), 2,00 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,45 (m, 3H), 1,29 (m, 5H), 0,95 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

302	(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,54 a 2,48 (m, 7H), 2,30 (br, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,00 (t, 3H), 0,91 (m, 6H)
303	(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (br, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 a 2,62 (m, 3H), 2,52 a 2,47 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 6H), 1,39 (m, 5H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (m, 6H)
304	(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s,1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (br, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,54 a 2,43 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 0,95 (t, 3H), 0,89 (s, 9H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

305	(*R*)-5-{[4-butil-6-(3-{[3-(metiltio)propil]amino}piperidin-1-il)pirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,54 (br, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,50 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,44 (m, 3H), 0,95 (t, 3H)
306	Dihidrocloreto de (*R*)-4-fluor-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 a 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,71 a 6,61 (m, 1H), 4,43 a 4,39 (m, 1H), 3,97 a 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)
307	Dihidrocloreto de (*R*)-4-cloro-*N*^{1}-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 a 7,52 (m, 2H), 7,38 (m,lH), 6,68 a 6,60 (m, 1H), 4,43 a 4,29 (m, 1H), 3,94 a 3,85 (m, 1H), 3,67 (m,lH), 3,39 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Tabela 1-33

Ex.	Composto	Espectro de RMN

308	Dihidrocloreto de (*R*)-2-amino-5-({4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}amino)benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 a 7,55 (m, 1H), 7,46 a 7,30 (m, 1H), 7,02 a 6,92 (m, 1H), 6,61 a 6,53 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,66 a 2,61 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,04 (t, 3H)
309	Dihidrocloreto de (3-metóxi-4-metilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 a 7,11 (m, 1H), 6,98 a 6,90 (m, 2H), 6,59 a 6,53 (m, 1H), 4,44 a 4,41 (m, 1H), 4,29 a 4,04 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 a 3,50 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,19 (s+m, 3+1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)
310	Dihidrocloreto de (*R*)-4-metil-*N*-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 a 7,60 (m, 1H), 7,56 a 7,51 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,67 a 6,59 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,00 a 3,95 (m,l H), 3,82 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,44 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

311	Dihidrocloreto de (*R*)-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,79 a 2,63 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,98 a 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
312	Dihidrocloreto de (*R*)-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il] pirimidin-2-il}amino)-2-fluorbenzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,44 a 4,31 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 a 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
313	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-5-(trifluormetil) benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 a 7,71 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,12 a 4,07 (m, 1H), 4,00 a 3,96 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,81 a 2,73 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)
314	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il] pirimidin-2-il}-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 a 7,60 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,32 a 7,19 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,34 a 4,23 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,N a 3,61 (m, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

315	Dihidrocloreto de (*R*)-3-amino-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 a 7,62 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,93 a 6,65 (m, 1H), 4,56 a 4,33 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,81 a 2,69 (m, 5H), 2,25 (m, 1H), 2,00 a 1,86 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)
316	Dihidrocloreto de (*R*)-2-amino-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 a 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,65 a 6,55 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Tabela 1-34

Ex.	Composto	Espectro de RMN
317	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-fluorbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (m, 1H), 7,46 a 7,38 (m, 2H), 6,65 a 6,59 (m, 1H), 4,39 a 4,31 (m, 1H), 3,95 a 3,83 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,53 a 3,38 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

318	Dihidrocloreto de (*R*)-4-butil-*N*-(3-metóxi-4-metilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1 -il]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 a (m, 1H), 6,97 a 6,85 (m, 2H), 6,53 (br, 1H), 4,53 a 4,52 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)
319	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-metilbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 a 7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,67 a 6,59 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,10 a 3,96 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,68 a 3,45 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
320	Dihidrocloreto de (*R*)-4-butil-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetil) fenil]-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il] pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 a 7,72 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,66 a 6,61 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,65 a 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
321	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,38 (br, 1H), 3,85 (br, 1H), 3,86 (br, 1H), 2,75 a 7,65 (m, 5H), 2,41 (m, 1H), 2,01 a 1,88 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
322	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*-(3,4-dimetilfenil)-4-[3-(metilamino)piperídin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 a 7,17 (m, 3H), 6,59 a 6,51 (m, 1H), 4,34 a 4,05 (m, 2H), 3,75 (br, 1H), 3,48 a 3,31 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,29 (d, 6H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)
323	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1 il]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 a 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,41 (br, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,60 (br, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)
324	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*-[4-metil-3-(triíluormetil)fenil]-4-[3-(metilamino)piperidin-1 -il]-6-propilpirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 a 7,77 (m, 1H), 7,65 a 7,43 (m, 2H), 6,66 a 6,59 (m, 1H), 4,35 a 4,26 (m, 1H), 4,11 a 3,98 (m, 1H), 3,79 a 3,64 (m, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,51 a 2,48 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)
325	Dihidrocloreto de (*R*)-*4*-metóxi-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 a 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 a 7,30 (m, 1H), 6,65 a 6,56 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,03 a 4,00 (s+m, 3+1H), 3,78 a 3,71 (m, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,05 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
326	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-1*H*-indazol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,70 a 6,61 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,03 (m,l H), 3,84 (m,l H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,06 (t, 3H)

Tabela 1-35

Ex.	Composto	Espectro de RMN
327	(*R*)-*N*^{1}-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1,2,4-triamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,89 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,21 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,04 (t, 3H)
328	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il] pirimidin-2-il}-3 -nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
329	Dihidrocloreto de (*R*)-3-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino) benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (m, 2H),6,64 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,95 a 1,86 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
330	Dihidrocloreto de (*R*)-4-butil-*N*-(3, 4-dimetilfenil) -6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 a 7,17 (m, 3H), 6,58 a 6,51 (m, 1H), 4,38 a 4,22 (m, 1H), 4,11 a 4,04 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,29 (m, 7H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
331	Dihidrocloreto de (*R*)-4-butil-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,64 a 6,57 (m,1H), 4,45 a 4,36 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,65 (m,lH), 2,80 (s, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,26 (s+m, 3+1H), 1,92 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
332	Dihidrocloreto de (*R*)-4-butil-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil) fenil]-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (brs, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,86 (br, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
333	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il] pirimidin-2-il}-4 -metoxibenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) 7,60 a 7,53 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,65 a 6,56 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,32 (m, 3+1H), 3,79 a 3,71 (m, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,23 (br, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
334	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-*1H*-indazol-6-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 a 8,42 (m, 1H), 8,06 a 7,93 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,71 a 6,61 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 a 3,39 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
335	(*R*)-N^4-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperídin-1-il]pirimidin-2-il}benzeno-1,2,4-triamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,85 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,64 (m, 5H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)
336	Dihidrocloreto de (*R*)-*4*-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-nitrofenil) pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,59 (br, 1H), 4,14 (br, 1H), 3,74 a 3,48 (br, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,22 (br, 1H), 2,01 (br, 1H), 1,87 a1,72 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

Tabela 1-36

Ex.	Composto	Espectro de RMN
337	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il) -6-butilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 a 8,46 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,55 a 6,47 (m, 1H), 4,45 a 4,22 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

338	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-N-(4-fluor-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 6,62 (br, 1H), 4,75 a 3,92 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)
339	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,36 a 6,58 (m, 1H), 4,46 a 4,08 (m, 2H), 3,64 a 3,54 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
340	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 a 7,77 (m, 1H), 7,83 a 7,67 (m, 1H), 7,49 a 7,40 (m, 1H), 7,32 a 6,97 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,58 a 3,93 (m, 2H), 3,63 a 3,35 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
341	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,97 a 6,92 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,67 a 3,97 (m, 2H), 3,70 a 3,59 (m, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

342	Dihidrocloreto de (*R*)-3-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,69 a 3,98 (m, 2H), 3,63 a 3,48 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,17 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
343	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-[4-metil-3-(trifluorme til) fenil] pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 a 7,77 (m, 1H), 7,71 a 7,43 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,56 a 3,96 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,95 a 1,75 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)
344	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-fluor-4-me tilfenil) pir imidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,57 a 4,10 (m, 2H), 3,61 a 3,48 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,82 a 1,71 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
345	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-metóxi-4-me tilfenil) pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (d, 1H), 7,05 (br, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,46 a 4,22 (m, 2H), 3,59 a 3,48 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,19 (s+m, 3+1H), 1,91 (m, 1H), 1,81 a 1,70 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN

346	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-4-metilbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 a 7,59 (m, 1H), 7,56 a 7,45 (m, 2H), 7,42 a 7,30 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,64 a (m, 2H), 3,65 a 3,49 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (m, lH), (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Tabela 1-37

Ex.	Composto	Espectro de RMN
347	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3,4-dimetilfenil)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,58 a 3,94 (m, 2H), 3,61 a 3,58 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,29 a 2,27 (s+s, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82 a 1,71 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
348	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-$_N$-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,40 a 4,16 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
349	Dihidrocloreto de (*R*)-*N*^{1}-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1,3-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 a 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 a 6,77 (m, 1H), 6,61 a 6,55 (m, 1H), 4,64 a 3,95 (m, 2H), 3,63 a 3,48 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (m, lH), 1,80 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)

350	Dihidrocloreto de (*R*)-*2*-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 a 7,53 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,59 a 3,93 (m, 2H), 3,61 a 3,48 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
351	Dihidrocloreto de (*R*)-3-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (m, 1H), 7,75 a 7,70 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,60 a 4,13 (m, 2H), 3,74 a 3,53 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,85 a 1,72 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

Ex.	Composto	Espectro de RMN
352	Dihidrocloreto de (*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-iljbenzeno-1,4-diamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 6,62 (br, 1H), 4,64 a 3,97 (m, 2H), 3,63 a 3,54 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,85 a 1,76 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H)
353	Dihidrocloreto de (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (br, 1H), 7,71 (m, 2H), 6,64 (br, 1H) 4,42 a 4,02 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)

354	(*R*)-*N*-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]benzeno-1,2,4-triamina	RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,44 a 3,35 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,73 a 1,65 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 0,97 (t, 3H)

Exemplo de Teste 1: Avaliação da atividade agonística em células CHO-K1 que expressam o 5-$HT_{4(a)}$ humano

[00275] Como células CHO-K1 expressando estavelmente o 5-$HT_{4(a)}$ humano, usamos as células CHO-K1 GeneB1Azer HTR4-CRE-bla (Invitrogen Corp.). As células foram cultivadas em condições de 37°C e CO_2 a 5% em um DMEM suplementado com soro bovino fetal (FBS) a 10%, HEPES a 25 mM (pH 7,4), 600 ug/ml de higromicina B, aminoácidos não-essenciais a 0,1 mM, 100 unidades/ml de penicilina e 100 ug/ml de estreptomicina. Realizaram-se subculturas durante três vezes por uma semana, cada uma sendo ao menos 80% confluente. No dia anterior ao tratamento dos compostos de teste, as células foram colhidas usando tripsina a 0,5%/EDTA e, então, diluídas com um DMEM suplementado com FBS a 1%, HEPES a 25 mM e aminoácidos não-essenciais a 0,1 mM em 3,125 x 10^5 células/ml. 32 ul das células diluídas foram adicionados a uma placa com 384 cavidades (10^4 células por cavidade) e, então, incubados de um dia para o outro. Após o cultivo de um dia para o outro, 8 ul do meio com 1% de DMSO foram adicionados à cavidade de controle isenta de células e à cavidade de controle não-estimulante, respectivamente. 8 ul das respectivas diluições do composto de teste (que foram preparadas diluindo 100 vezes com o meio conforme mencionado acima) com 1% de DMSO foram adicionados às respectivas cavidades remanescentes. Após cultivadas na incubadora por 5 horas, as cavidades da placa com 384 cavidade foram tratadas com a solução de substrato (8 ul por cavidade)

preparada de acordo com as instruções do fornecedor (isto é, as instruções da Invitrogen) e, então, incubadas em câmara escura por mais dois dias. Avaliaram-se atividades agonísticas sobre o receptor do 5-HT_4 com base em valores de fluorescência dos produtos de clivagem por betalactamase. Após estimular a 410 nm de comprimento de onda usando um detector de fluorescência (Gênios Pro), medimos os valores de fluorescência em dois comprimentos de onda de emissão (primeiro comprimento de onda: 465 nm, segundo comprimento de onda: 535 nm). Os dados foram analisados com base na razão das intensidades de fluorescência de cada cavidade nos respectivos comprimentos de onda. Cada valor de EC_{50} foi calculado por análise de regressão não-linear usando o programa "GraphPad Prism" com base nas atividades de acordo com 8 concentrações diferentes dos compostos de teste. Os resultados são dados nas tabelas 2-1 e 2-2 abaixo.

Tabela 2-1

Ex.	EC_{50} (nM)	Ex.	EC_{50} (nM)	Ex.	EC_{50} (nM)	Ex.	EC_{50} (nM)
22	0,19	131	0,12	191	0,34	238	0,0083
24	0,026	136	0,35	198	0,4	239	0,017
25	0,073	138	0,46	200	0,18	240	0,012
40	0,26	140	0,28	203	0,14	241	0,014
45	0,27	141	0,15	205	0,008	242	0,0091
47	0,15	142	0,3	206	0,0087	243	0,0094
73	0,24	146	0,27	207	0,013	244	0,02
74	0,063	147	0,31	208	0,029	245	0,047
76	0,061	150	0,07	209	0,015	246	0,06
N	0,084	151	0,361	210	0,022	247	0,023
78	0,12	153	0,02	211	0,023	248	0,018
82	0,096	154	0,041	212	0,1	249	0,025
83	0,36	155	0,093	214	0,072	250	0,027

84	0,27	156	0,066	215	0,064	251	0,016
99	0,37	157	0,088	216	0,016	252	0,094
100	0,2	158	0,054	217	0,013	253	0,057
101	0,24	159	0,046	218	0,016	254	0,038
102	0,47	160	0,125	219	0,01	255	0,016
104	0,36	161	0,148	220	0,0082	256	0,012
109	0,32	162	0,043	221	0,122	257	0,042
111	0,091	163	0,088	222	0,056	259	0,084
112	0,37	164	0,075	223	0,045	260	0,0075
114	0,31	165	0,188	224	0,07	261	0,105
117	0,0N	174	0,039	225	0,021	262	0,021
118	0,024	175	0,035	226	0,071	263	0,0072
119	0,156	176	0,018	227	0,017	264	0,328
120	0,073	1N	0,049	228	0,0035	265	0,049

121	0,093	178	0,082	229	0,0041	266	0,0096
122	0,011	179	0,027	230	0,0046	267	0,088
123	0,121	180	0,153	231	0,0063	268	0,025
124	0,028	181	0,025	232	0,0037	269	0,016
125	0,051	182	0,022	233	0,009	270	0,148
126	0,013	187	0,24	234	0,015	271	0,026
127	0,053	188	0,43	235	0,012	272	0,011
128	0,0049	189	0,32	236	0,0088	273	0,046
129	0,0041	190	0,46	237	0,014	274	0,006

Tabela 2-2

Ex.	EC_{50} (nM)	Ex.	EC_{50}(nM)
275	0,0034	313	0,005

276	0,018	314	0,0019
2N	0,014	315	0,0012
278	0,01	316	0,0067
279	0,014	317	0,0066
282	0,073	318	0,025
283	0,0084	319	0,0047
284	0,0032	320	0,018
285	0,005	321	0,0031
286	0,0044	322	0,243
287	0,026	323	0,416
288	0,0046	324	0,0087
289	0,0065	328	0,0029
290	0,0041	329	0,054
291	0,0028	330	0,086
292	0,019	331	0,218
293	0,023	332	0,017
294	0,108	333	0,132
295	0,0086	337	0,006
296	0,015	338	0,014
297	0,0024	339	0,017
298	0,012	340	0,112
299	0,004	342	0,0041
300	0,0097	343	0,034
301	0,019	344	0,448
302	0,019	345	0,08
303	0,025	346	0,135

Ex.	EC_{50} (nM)	Ex.	EC_{50} (nM)

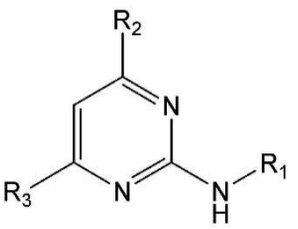
304	0,049	347	0,391
305	0,0091	348	0,102
306	0,015	349	0,014
307	0,004	350	0,028
308	0,013	352	0,029
309	0,011	353	0,337
310	0,047		
311	0,0026		
312	0,014		

[00276] Conforme ilustram as Tabelas 2-1 e 2-2, os compostos da presente invenção demonstraram ótima atividade como agonistas do receptor 5-HT_4 e, portanto, podem ser aplicados de maneira conveniente na prevenção ou no tratamento de disfunções na motilidade gastrointestinal.

REIVINDICAÇÕES

1. **Uso de Composto**, da Fórmula 1, **ou de Seu Sal Farmaceuticamente Aceitável**, **caracterizado** por que é para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal:

<Fórmula 1>

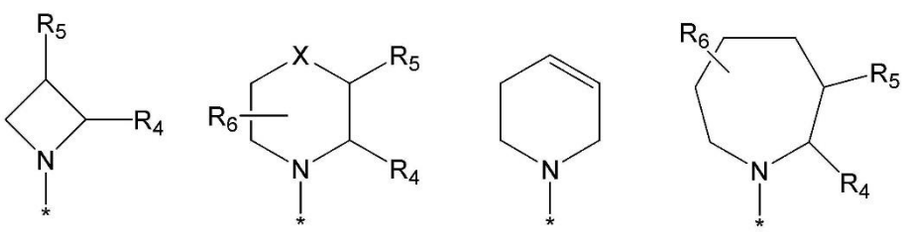


em que

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em amino, halogênio, ciano, nitro, alquila C_{1-2} (onde a alquila C_{1-2} pode ser substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5}, alquiltio C_{1-5} e aminocarbonila; ou

um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em quinolinila, cromenonila, benzofuranila, indolila, indolinila, benzimidazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser substituído por uma ou mais alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} pode ser substituída por halogênio),

R_2 é um grupo cíclico que contém nitrogênio selecionado a partir do grupo que consiste nas Fórmulas de A a D a seguir (onde * nas Fórmulas de A a D representa a posição ligada ao composto de Fórmula 1),



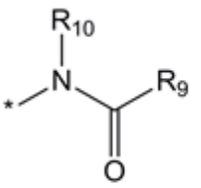
A B C D

R_3 é um grupo alquila C_{1-5},

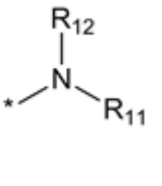
R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} não substituído ou

substituído por hidróxi; ou um grupo alcoxicarbonila C_{1-5},

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5}; ou um grupo selecionado a partir do grupo que consiste nas Fórmulas E e I a seguir (onde * nas Fórmulas E e I representa a posição ligada a um dos compostos das Fórmulas de A a D),



E



I

R_6 é hidrogênio; um grupo hidroxila; ou um grupo alquila C_{1-5},

X é $-CH(R_7)-$; $-C(=O)-$; $-N(R_8)-$; ou $-O-$,

R_7 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo aminocarbonila; um grupo fenila; ou um grupo alquila C_{1-5} não substituído ou substituído por piperidinila ou hidróxi,

R_4 e R_5, R_5 e R_6, R_4 e R_6, ou R_5 e R_7 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo fenila não substituído ou substituído por alcóxi C_{1-5} ou halogênio,

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} não substituído ou substituído por hidróxi,

R_{10} é hidrogênio,

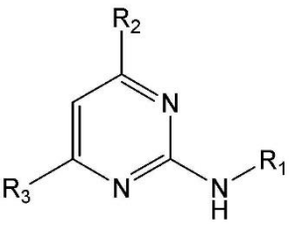
R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-10} não substituído ou substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila pode ser substituída por hidróxi), tiofenila, pirrolila e furanila (onde a furanila pode ser substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}).

2. **Uso de Composto ou de Seu Sal Farmaceuticamente Aceitável**, de

acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que a disfunção na motilidade gastrointestinal é uma doença tratada por estimular a motilidade gastrointestinal através do agonista de um receptor 5-HT_4, sendo a doença selecionada a partir do grupo que consiste em doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo paralítico pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco e atonia gástrica diabética.

3. **Composição Farmacêutica**, para a prevenção ou tratamento de uma disfunção na motilidade gastrointestinal, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 ou de seu sal farmaceuticamente aceitável; e um veículo farmaceuticamente aceitável:

<Fórmula 1>



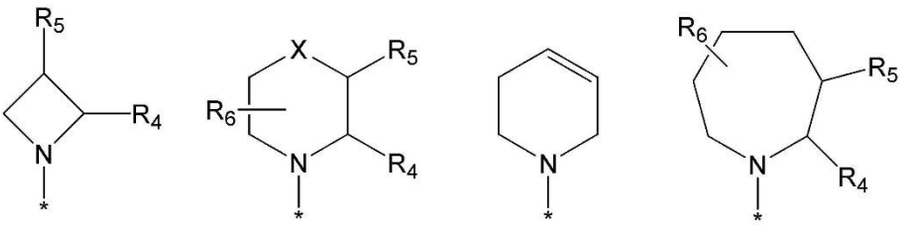
caracterizada por que

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em amino, halogênio, ciano, nitro, alquila C_{1-2} (onde a alquila C_{1-2} pode ser substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5}, alquiltio C_{1-5} e aminocarbonila; ou

um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em quinolinila, cromenonila, benzofuranila, indolila, indolinila, benzimidazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser substituído por uma ou mais alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} pode ser substituída por halogênio),

R_2 é um grupo cíclico que contém nitrogênio selecionado a partir do grupo que consiste nas Fórmulas de A a D a seguir (onde * nas Fórmulas de A a D representa a posição ligada ao composto de Fórmula

1),

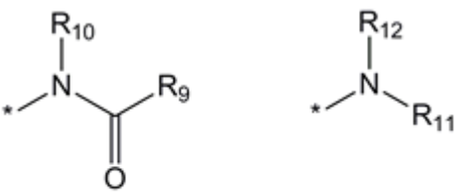


A B C D

R_3 é um grupo alquila C_{1-5},

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} não substituído ou substituído por hidróxi; ou um grupo alcoxicarbonila C_{1-5},

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5}; ou um grupo selecionado a partir do grupo que consiste nas Fórmulas E e I a seguir (onde * nas Fórmulas E e I representa a posição ligada a um dos compostos das Fórmulas de A a D),



E I

R_6 é hidrogênio; um grupo hidroxila; ou um grupo alquila C_{1-5},

X é -CH(R_7)-; -C(=O)-; -N(R_8)-; ou -O-,

R_7 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo aminocarbonila; um grupo fenila; ou um grupo alquila C_{1-5} não substituído ou substituído por piperidinila ou hidróxi,

R_4 e R_5, R_5 e R_6, R_4 e R_6, ou R_5 e R_7 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo fenila não substituído ou substituído por alcóxi C_{1-5} ou halogênio,

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} não substituído ou substituído por hidróxi,

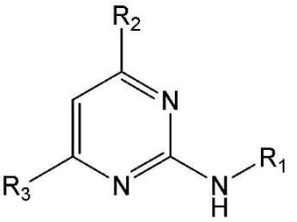
R_{10} é hidrogênio,

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-10} não substituído ou substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila é pode ser substituída por hidróxi), tiofenila, pirrolila e furanila (onde a furanila pode ser substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}).

4. **Composição Farmacêutica**, de acordo com a Reivindicação 3, **caracterizada** por que a disfunção na motilidade gastrointestinal é uma doença tratada por estimular a motilidade gastrointestinal através do agonista de um receptor 5-HT_4, sendo a doença selecionada a partir do grupo que consiste em doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, síndrome do intestino irritável (IBS), dispepsia, íleo pós-operatório, esvaziamento gástrico lento, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, trânsito retardado induzido por fármaco e atonia gástrica diabética.

5. **Composto**, da Fórmula 1, **ou Seu Sal Farmaceuticamente Aceitável**:

<Fórmula 1>



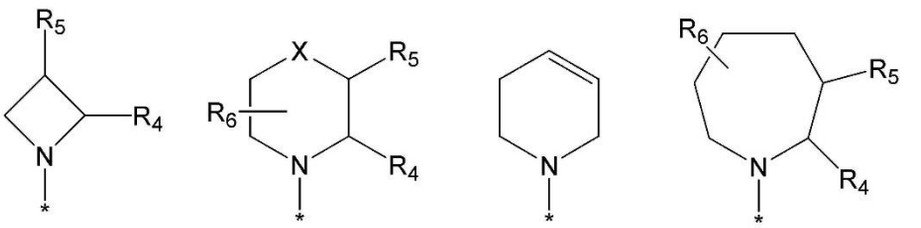
caracterizado por que

R_1 é um grupo fenila substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em amino, halogênio, ciano, nitro, alquila C_{1-2} (onde a alquila C_{1-2} pode ser substituída por halogênio), alcóxi C_{1-5}, alquiltio C_{1-5} e aminocarbonila; ou

um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em quinolinila, cromenonila, benzofuranila, indolila, indolinila, benzimidazolila e indazolila, em que o grupo heteroarila pode ser

substituído por uma ou mais alquila C_{1-5} (onde a alquila C_{1-5} pode ser substituída por halogênio),

R_2 é um grupo cíclico que contém nitrogênio selecionado a partir do grupo que consiste nas Fórmulas de A a D a seguir (onde * nas Fórmulas de A a D representa a posição ligada ao composto de Fórmula 1),

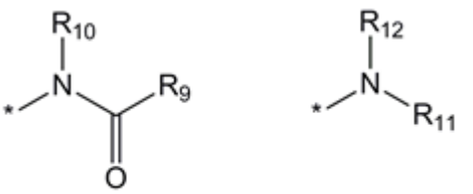


A B C D

R_3 é um grupo alquila C_{1-5},

R_4 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5} não substituído ou substituído por hidróxi; ou um grupo alcoxicarbonila C_{1-5},

R_5 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo benzilóxi; um grupo alquila C_{1-5}; ou um grupo selecionado a partir do grupo que consiste nas Fórmulas E e I a seguir (onde * nas Fórmulas E e I representa a posição ligada a um dos compostos das Fórmulas de A a D),



E I

R_6 é hidrogênio; um grupo hidroxila; ou um grupo alquila C_{1-5},

X é -CH(R_7)-; -C(=O)-; -N(R_8)-; ou -O-,

R_7 é hidrogênio; um grupo hidroxila; um grupo aminocarbonila; um grupo fenila; ou um grupo alquila C_{1-5} não substituído ou substituído por piperidinila ou hidróxi,

R_4 e R_5, R_5 e R_6, R_4 e R_6, ou R_5 e R_7 podem ser reunidos para formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_8 é hidrogênio; um grupo alquila C_{1-5}; um grupo alcoxicarbonila C_{1-5}; um grupo fenila não substituído ou substituído por alcóxi C_{1-5} ou halogênio,

R_9 é um grupo alquila C_{1-10} não substituído ou substituído por hidróxi,

R_{10} é hidrogênio,

R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio; ou um grupo alquila C_{1-10} não substituído ou substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquiltio C_{1-5}, cicloalquila C_{3-10}, fenila (onde a fenila pode ser substituída por hidróxi), tiofenila, pirrolila e furanila (onde a furanila pode ser substituída por alquila mono ou di-C_{1-5}).

6. **Composto ou Seu Sal Farmaceuticamente Aceitável**, de acordo com a Reivindicação 5, **caracterizado** por que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

N-(4-fluorfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(azepan-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(3-metilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2, 5-dimetilpiperazin -1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2 -amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(decahidroquinoli*N*-1 (2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-[decahidroisoquinolin -1 (2H)-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(4-fenilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-(piperazi*N*-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin -1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidina-2-carboxilato de etila;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidina-4-carboxamida;

{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-4-il}metanol;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-4-ona;

4-butil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-butil-6-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina;

2-{1-[6-butil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin -4-il]piperidin-2-il}etanol;

4-butil-*N*-(4-fluorfenil)-6-morfolinopirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-(1-{2-[3-(metiltio)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol;

4-(2,6-dimetilmorfolino)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

8-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-8-azabiciclo[3,2, 1]octa*N*-3-ol;

N-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin3-il}acetamida;

N-(4-fluorfenil)-4-{4-[3-(piperidin-4-il)propil]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-amina;

4-[3-(benzilóxi)piperidin-1-il]-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octa*N*-8-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1 H-indol-5-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propil pirimidin-2-amina;

N-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinoli*N*-6-amina;

4-(piperidin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil] pirimidin-2-amina;

N-[4-{piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-amina;

N-[3-(metiltio)fenil]-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-{4-fluor-3-ni trofenil)-4-(piperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

3-[4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila;

N-(4-metil-3-nitrofenil)-4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(4-etilpiperazi*N*-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-6-metil pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-[4-(4-fluorfenil)piperazi*N*-1-il]-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(morfoli*N*-4-il)pirimidin-2-amina;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-4-ona;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-(azetidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin -2-amina;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-3-ol;

1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-4-ol;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(2-metilpiperidin -1-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-(3,5-*cis*-dimetilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-(azepan-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

4-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(piperazi*N*-1-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(4-metilpiperazi*N*-1-il)pirimidin-2-amina;

4-(2,5-dimetilpiperazi*N*-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidi

N-2-amina;

4-(3,5-dimetilpiperazi*N*-1-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidi *N*-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il) pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorfenil)-4-metil-6-(octahidroisoquinoli*N*-2(1H)-il) pirimidin-2-amina;

4-(5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-*N*-(4-fluorfenil)-6-metilpirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}metanol;

N-[4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1H-indol-6-amina;

2-{1-[2-(1H-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-2-il}etanol;

N-(4-(piperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il)-1H-indol-6-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-1H-indol-6-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1H-indol-6-amina;

(*R*)-3-[4-(3-etilmorfolino)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila;

4-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]-3-metilpiperazino-1-carboxila de (*R*)-*terc*-butila;

(*R*)-3-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

4-morfolino-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-

amina;

N-(3-metoxifenil) -4-morfolino-6-propil pirimidin-2 -amina;

N-(4-metoxifenil) -4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-[3-(metiltio)fenil]-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil) -4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

4-morfolino-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-1H-indol-5-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)-2-(trifluormetil)-1Hbenzo[*d*]imidazol-6-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)quinoli*N*-6-amina;

3-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

N-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-morfolino-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-morfolino-6-propil pirimidin-2-amina;

N-(4-morfolino-6-propilpirimidin-2-il)quinoli*N*-3-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2 -amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metoxifenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(4-metoxifenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-[3-(metiltio)fenil]-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-

amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2 -amina;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil] pirimidin-2-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1H-indol-5-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-1H-benzo[*d*]imidazol-6-amina;

N-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina;

3-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

4-(2-etilpiperidin-1-il)-*N*-(5-metóxi-2-metilfenil)-6-propil pirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2 -amina;

N-[4-(2-etilpiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-3-amina;

(*R*)-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2 -amina;

(*R*)-*N*-[4-(2-metilpiperazi*N*-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1H-indol-6-amina;

(*R*)-*N*-(2-metilpiperazi*N*-1-il)-6-propil-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(2-metilpiperazi*N*-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-4-fluor-N^1-[4-(2-metilpiperazin -1-il)-6-propilpirimidin-

2-il]benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(2-metilpiperazin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil) benzeno-I, 4-diamina;

(*R*)-2-fluor-5-[4-(2-metilpiperazin -1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-[4-(2-metilpiperazin -1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzoni trila;

(*R*)-2-amino-5-[4-(2-metilpiperazi*N*-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(2-metilpiperazin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-[4-(2-metilpiperazi*N*-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila;

(*R*)-3-[4-(2-metilpiperazi*N*-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzamida;

3-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

2-{1-[2-(1-etil-1H-indol-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(1H-indol-5-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-2-il}etanol;

2-(1-{6-propil-2-[2-(trifluormetil)-1H-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino]pirimidin-4-il}piperidin-2-il)etanol;

2-{1-[2-(4-metoxifenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-metoxifenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(5-metóxi-2-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-(2-(3-cloro-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-(2-(3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-

2-il}etanol;

2-{1-(2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(2,3-dimetilbenzofura*N*-5-ilamino)-6-propilpirimidin4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-(6-propil-2-(quinoli*N*-6-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

7 -{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-4-metil-2H-crome*N*-2-ona;

2-{1-[6-propil-2-(3-trifluormetilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[6-propil-2-(quinoli*N*-3-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

(S)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(S)-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino] benzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(S)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(S)-5-{4-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(S)-5-{4-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino }-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(S)-2-metil-5-{4-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]-6-

propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(S)-5-(4-{3-[(1H-pirrol-2-il)metilamino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(S)-2-metil-5-(4-propil-6-{3--[(tiofe*N*-2-ilmetil)amino] piperidin-1-il}pirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

(S)-5-(4-{3-[(4,5-dimetilfura*N*-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(S)-2-metil-5-{4-[3-(3-metiltiopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*S*)-5-{4-[3-(4-hidroxibenzilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(S)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(S)-5-(4-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-(4-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]piperidin -1-il}-6-0 propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)pirimidin-2-amina;

4-etil-6-(2-etilpiperidin -1-il)-*N*-(4-fluorfenil)pirimidin-2-amina;

2-{1-[6-etil-2-(4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

4-etil-*N*-(4-fluorfenil)-6-morfolinopirimidin-2-amina;

2-{1-[2-(4-metil-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-

il]piperidin-2-il}etanol;

5-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

2-fluor-5-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

2-amino-5-{4-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

2-{1-[2-(3-amino-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

2-{1-[2-(indoli*N*-6-ilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

(S)-2-{1-[2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin -4-il]piperidin-2-il}etanol;

(*S*)-2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

(*R*)-2-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-2-il}etanol;

3-[4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

N-(3-nitrofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(4-fluor-3-nitrofenil)-4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propil pirimidin-2-amina;

N-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(octahidroquinoli*N*-1 (2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-metoxifenil)-4-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-metóxi-2-metilfenil)-4-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-6-

propil pirimidin-2 -amina;

N-(4-metoxifenil)-4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propil-*N*-(3-trifluormetilfenil)pirimidin-2-amina;

N-(3-clorofenil)-4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(5-cloro-2-metilfenil) -4-(octahidroquinolin-1 (2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propil pirimidin-2-amina;

N-(3-metiltiofenil)-4-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2 -amina;

N-[4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1H-indol-5-amina;

N-[4-(octahidroquinolin-1 (2H)-il)-6-propilpirimidin-2-il]-2-(trifluormetil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-amina;

N-[4-(octahidroquinoli*N*-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-il]quinolin-6-amina;

4-metil-7 -[4-(octahidroquinoli*N*-1 (2H)-il)-6-propilpirimidin-2-amina]-2H-crome*N*-2-ona;

N-[4-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-6-propilpirimidin-2-il] quinolin-3-amina;

(*R*)-5-{4-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(propilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(butilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-

2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(isopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-(4-{3-[(1H-pirrol-2-il)metilamino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-(4-propil-6-{3-[(tiofe*N*-2-ilmetil)amino] piperidin-1-il} pirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

(*R*)-5-(4-{3-[(4,5-dimetilfura*N*-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-propilpirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-{4-[3-(3-metiltiopropilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(ciclopentilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(R)-5-{4-[3-(4-hidroxibenzilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin -3-il}acetamida;

(RJ-3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(RJ-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(R)-3-{4-[3-(propilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzoni trila;

(R)-3-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2 -ilamino}benzonitrila;

(*R*)-2-fluor-5-{4-[3-(propilamino)piperidin-1-il]-6-

propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propil pirimidin-2-ilamino }-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-4-fluorbenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitrobenzeno-1,4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-ilamino}benzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino]piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-(trifluormetil)benzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-N^1-{4-[3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-5-(trifluormetil) benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-*N*-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin -3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-metil-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin -3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-fluor-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-cloro-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-trifluormetilfenilamino)-6-butilpirimidin-4-i1]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(4-amino-3-trifluormetilfenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(4-fluor-3-trifluormetilfenilamino) pirimidin-4-i1]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)pirimidin-4-il] piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-butilpirimidin-4-

il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(4-amino-3-cianofenilamino)-6-butilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(RJ-*N*-{1-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il] piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[3-amino-5-(trifluormetil)fenilamino]-6-propil pirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[4-amino-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propil pirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-clorofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-cloro-4-metilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-2-hidróxi-*N*-(1-{2-[4-metil-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}-2-hidroxiacetamida;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-NL[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-

(trifluormetil) benzeno-I, 4-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-N1-[4-(3-aminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-3-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-2-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-NL[4-(3-aminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-clorobenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil) fenil]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-1H-indol-6-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(4-metil-3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-ciano-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin -3-il}acetamida;

(*R*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metil benzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-dietilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-cianofenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(3-amino-5-cianofenilamino)-6-propilpirimidin-

4-il] piperidin-3-il}acetamida;

N-{1-[2-(4-amino-3-nitrofenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin -3-il}acetamida;

N-{1-[2-(3-amino-4-fluorfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin -3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-{1-[2-(4-fluor-3-trifluormetilfenilamino)-6-propilpirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[3-amino-5-(trifluormetil)fenilamino]-6-propil pirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida;

(*R*)-*N*-(1-{2-[4-amino-3-(trifluormetil)fenilamino]-6-propilpirimidin-4-il}piperidin-3-il)acetamida;

(*R*)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-2-fluor-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-2-metil-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil)benzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-(4-fluor-3-trifluormetilfenil)-[4-(3-metilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1,3-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-etilaminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-

3-(trifluormetil)benzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]benzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-ilamino]-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-*N*-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(S)-5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

5-[4-(3-etilaminopiperidin-1-il)-6-propilpirimidin-2-ilamino]-2-metilbenzonitrila;

N-{1-[6-butil-2-(3-ciano-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetamida;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(etilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(butilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(pentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*) -5-({4-butil-6-[3-(isobutilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(isopentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(neopentilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-{[4-butil-6-(3-{[3-(metiltio)propil]amino}piperidin-1-il)pirimidin-2-il]amino}-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-4-fluor-NL{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-4-cloro-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-

propilpirimidin-2-il}benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-2-amino-5-({4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*) -*N*-(3-metóxi -4-metilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-4-metil-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzonitrila;

(*R*)-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)-2-fluorbenzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-5-(trifluormetil)benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-3-(trifluormetil)benzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-3-amino-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*)-2-amino-5-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-fluorbenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-4-butil-*N*-(3-metóxi-4-metilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-4-metilbenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-4-butil-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-3-nitro benzeno-I, 4-diamina;

(*R*) -*N*-(3, 4-dimetilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2 -amina;

(*R*) -*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-

6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil]-4-[3-(metilamino) piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-4-metáxi-N^1-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1, 3-diamina;

(*R*) -*N*-{4-[3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}-1H-indazol-6-amina;

(*R*)-N^4-{4- [3-(metilamino)piperidin-1-il]-6-propilpirimidin-2-il}benzeno-1, 2,4-triamina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-l}-3-fluorbenzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-3-({4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrila;

(*R*)-4-butil-*N*-(3,4-dimetilfenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-butil-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-[3-(metilamino) piperidin-1-il]pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-butil-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il)pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il)pirimidin-2-il}-4-metoxibenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-*N*-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}-1H-indazol-6-amina;

(*R*)-N^4-{4-butil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il)pirimidin-2-il}benzeno-1, 2,4-triamina;

(S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-*N*-(3-nitrofenil)-6-propilpirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-3-nitrobenzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-fluor-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-metil-3-

nitrofenil)pirimidin-2 -amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-3-(trifluormetil) benzeno-I, 4-diamina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-5-(trifluormetil)benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-3-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-[4-metil-3-(trifluormetil) fenil]pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3-metóxi-4-metilfenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin -1-il)-6-propilpirimidin-2-il]-4-nitro benzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(3,4-dimetilfenil)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]pirimidin-2-amina;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]-4-fluorbenzeno-1, 3-diamina;

(*R*)-2-amino-5-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]amino}benzonitrila;

(*R*)-3-{[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il] amino}benzonitrila;

(*R*)-N^1-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il] benzeno-1, 4-diamina;

(*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butil-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina; e

(*R*)-N^4-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-6-butilpirimidin-2-il]benzeno-1, 2,4-triamina.

7. **Processo Para Preparar Composto**, da Fórmula 1, **ou Seu Sal**

Farmaceuticameute Aceitável, que compreende

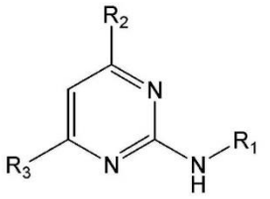
reagir um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 para obter um composto de Fórmula 4;

realizar a metilação do composto de Fórmula 4 para obter um composto de Fórmula 5;

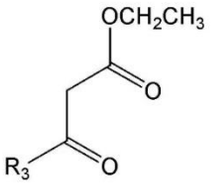
reagir o composto de Fórmula 5 com R_1-NH_2 para obter um composto de Fórmula 6;

realizar a halogenação do composto de Fórmula 6 para obter um composto de Fórmula 7; e

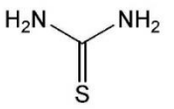
reagir o composto de Fórmula 7 com R_2-NH_2 para obter um composto de Fórmula 1:



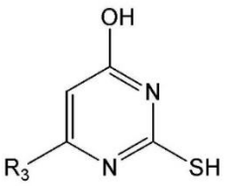
1



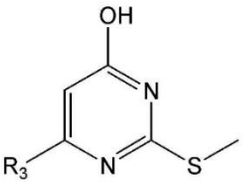
2



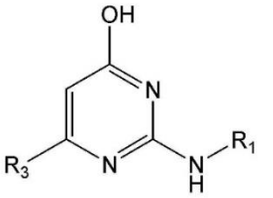
3



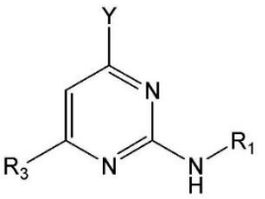
4



5



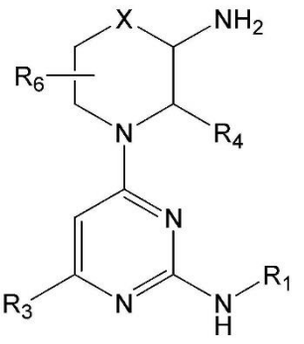
6



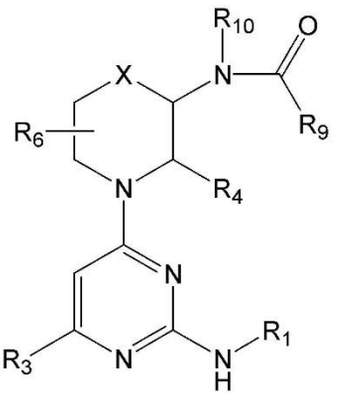
7

caracterizado por que R_1, R_2 e R_3 são os mesmos conforme definidos na Reivindicação 5; e Y é halogênio.

8. **Processo Para Preparar Composto**, da Fórmula 1b, **ou Seu Sal Farmaceuticamente Aceitável**, que compreende reagir um composto de Fórmula 1a com um ácido orgânico ou um haleto de acila:



1a



1b

caracterizado por que R_1, R_3, R_4, R_6, R_9, R_{10} e X são os mesmos conforme definidos na Reivindicação 5.