

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

(21) **PI 0710121-0 A2**

(22) Data de Depósito: 19/03/2007
(43) Data da Publicação: 17/07/2012
(RPI 2167)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/12
C07D 475/00
C07D 491/04

(54) Título: COMPOSTOS, PROCESSOS PARA A FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS; COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS; MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE SST SUBTIPO 5 E USO DE COMPOSTOS

(30) Prioridade Unionista: 27/03/2006 EP 06111751.1

(73) Titular(es): F. Hoffmann-LA Roche AG

(72) Inventor(es): Alfred Binggeli, Andreas Christ, Hans-Peter Maerki, Rainer Eugen Martin

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007052571 de 19/03/2007

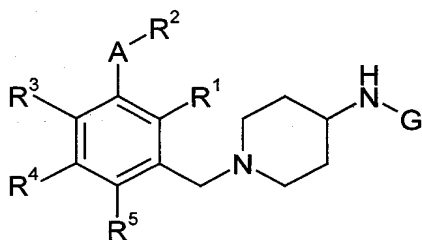
(87) Publicação Internacional: WO 2007/110340 de 04/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS; COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS; MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE SST SUBTIPO 5 E USO DE COMPOSTOS. Trata-se de compostos da fórmula em que A, R to R5 e G são como definidos no relatório descritivo e nas reivindicações, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que contêm esses compostos, um processo para sua preparação e seu uso para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5.

**"COMPOSTOS, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS;
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS; MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU
PREVENÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DE RECEPTORES
DE SST SUBTIPO 5 E USO DE COMPOSTOS".**

5 A presente invenção refere-se a derivados inusitados de pirimidina, quinazolina, pteridina e triazina, sua fabricação, composições farmacêuticas que os contêm e seu uso como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são úteis na prevenção e/ou tratamento de
10 diabetes melito e outros distúrbios.

Particularmente, a presente invenção se refere a compostos da fórmula genérica I



em que

A é -O- ou -NH-;

15 R¹ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio;

R² é selecionado no grupo que consiste em alquila de C₂₋₇, alquenila de C₂₋₇, halo-alquila de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alquila de C₁₋₇, e benzila, ou, caso R³ e R⁴ formem um anel,
20 R² pode ser também metila;

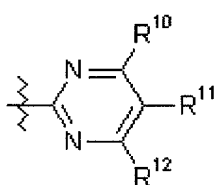
R³ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, hidroxila, alcóxi de C₁₋₇, alquenilóxi de C₂₋₇, hidróxi-alcóxi de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-

alcóxi de C₁₋₇, -O-ciclo-alquila de C₃₋₇, halogênio, halo-
alquila de C₁₋₇, -C(O)OR⁶, em que R⁶ é alquila de C₁₋₇, -NH-
C(O)-R⁷, em que R⁷ é alquila de C₁₋₇, -S(O)-R⁸, em que R⁸ é
alquila de C₁₋₇, -O-SO₂-R⁹, em que R⁹ é alquila de C₁₋₇,
5 fenila substituída com halogênio, amino e pirrolila;

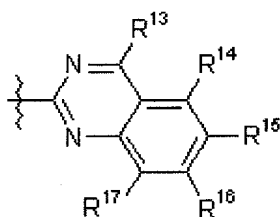
R⁴ é selecionado no grupo que consistem em
hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C₁₋₇, amino, nitro,
hidróxi-alcóxi de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alcóxi de C₁₋₇, e -O-
benzila; ou R³ e R⁴ são ligados entre si para formar um
10 anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles
estão anexados, e R³ e R⁴, juntos, são -CH=CH-CH=CH- ou -O-
C(CH₃)₂-CH=CH-;

R⁵ é selecionado no grupo que consiste em
hidrogênio, halogênio, alcóxi de C₁₋₇ e alcóxi(C₁₋₇)-alcóxi
15 de C₁₋₇;

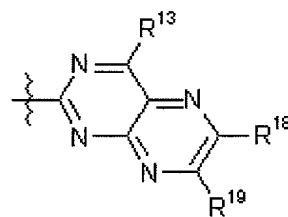
G é selecionado entre os grupos



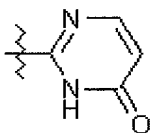
G1



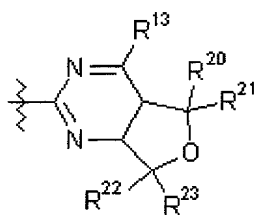
G2



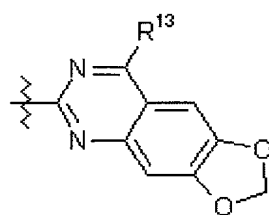
G3



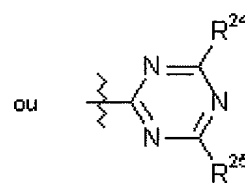
G4



G5



G6



G7

em que

R^{10} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três
 5 grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{26}$, em que R^{26} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que
 10 consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, $-C(O)OR^{27}$, em que R^{27} é alquila de C_{1-7} , tiazolila, tienila, e azetidinila, ou, caso R^{11} seja ciano, R^{10} pode ser também amino;

R^{11} é selecionado no grupo que consiste em
 15 hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , ciano, nitro, $-COOH$, $-CONHR^{28}$, em que R^{28} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} ,
 20 alcóxi de C_{1-7} , halogênio e halo-alcóxi de C_{1-7} , $-OR^{30}$, em que R^{30} é selecionado no grupo que consiste em hidróxi-alquila de C_{1-7} , ciano-alquila de C_{1-7} , alquil(C_{1-7})-sulfonila e $-CH_2-CONH_2$, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em
 25 alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} ,
 $-COOH$ e $-CONH_2$, e piridila;

R^{12} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-

alquila de C_{1-7} , $-COOR^{28}$, em que R^{28} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} , e hidróxi-alquil(C_{1-7})-amino;

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, 5 piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{29}$, em que R^{29} é selecionado no grupo que consiste em 10 hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila;

R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , um independentemente dos 15 outros, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, hidroxila, e alcóxi de C_{1-7} ;

R^{18} e R^{19} , um independentemente do outro, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

20 R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , um independentemente dos outros, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{24} e R^{25} , um independentemente do outro, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , tiomorfolinila e $-NHR^{31}$, em que R^{31} é 25 selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , hidróxi-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} e $-CH_2-COOR^{32}$, em que R^{32} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I podem ser fabricados

pelos métodos fornecidos abaixo, pelos métodos fornecidos nos exemplos ou por métodos análogos. As condições apropriadas das reações para as etapas individuais das reações são conhecidas pelos versados nessas técnicas. Os materiais de partida estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos análogos aos métodos fornecidos abaixo, por métodos descritos em referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por métodos conhecidos nessas técnicas.

Os compostos da fórmula I possuem atividade farmacêutica, particularmente eles são moduladores da atividade de receptores de somatostatina. Mais particularmente, os compostos são antagonistas do receptor de somatostatina subtipo 5 (SSTR5).

O diabetes melito é uma doença sistêmica caracterizada por distúrbios metabólicos que envolvem insulina, carboidratos, gorduras e proteínas, e distúrbios na estrutura e função de vasos sanguíneos. O principal sintoma de diabetes agudo é hiperglicemia, freqüentemente acompanhada de glicosúria, a presença na urina de grandes quantidades de glicose, e poliúria, a excreção de grandes volumes de urina. Sintomas adicionais advêm em diabetes crônico, incluindo a degeneração das paredes de vasos sanguíneos. Embora muitos órgãos humanos diferentes sejam afetados por estas mudanças vasculares, os olhos e rins parecem ser os mais suscetíveis. Assim sendo, o diabetes melito duradouro, mesmo quando tratado com insulina, é uma causa principal de cegueira.

Existem três tipos conhecidos de diabetes melito. O diabetes Tipo I ou diabetes melito dependente de insulina (IDDM) é tipicamente de início na juventude; a cetose se desenvolve cedo na vida com sintomas muito mais graves e tem um prospecto quase certo de envolvimento vascular posterior. O controle do diabetes Tipo I é difícil e requer a administração de insulina exógena. O diabetes Tipo II ou diabetes melito não-dependente de insulina (NIDDM) é cetose-resistente, se desenvolve geralmente mais tarde na vida, é mais brando e tem um início mais gradual. O diabetes gestacional está relacionado ao diabetes Tipo II e está associado com um maior risco de desenvolvimento posterior desta doença. O diabetes Tipo III é diabetes relacionado à desnutrição.

NIDDM é uma condição que apresenta uma ameaça importante à saúde dos cidadãos no mundo ocidental. NIDDM é responsável por mais de 85% da incidência de diabetes no mundo inteiro e 160 milhões de pessoas sofrem de NIDDM. Espera-se que a incidência aumente consideravelmente nas próximas décadas, especialmente em países em desenvolvimento. NIDDM está associado com morbidez e mortalidade prematura resultantes de sérias complicações, por exemplo, doença cardiovascular (G. C. Weir e J. L. Leahy, 1994, "Pathogenesis of non-insulin dependent (Type II) diabetes mellitus", em *Joslin's Diabetes Mellitus* (Editores C. R. Kahn e G. C. Weir), 13ª Edição, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, página 240-264). NIDDM caracteriza-se por hiperglicemia em jejum e pós-prandial, resultante de

anormalidades na secreção de insulina e na ação da insulina (G. C. Weir et al., vide supra).

A hiperglicemia em pacientes que sofrem de NIDDM pode ser usualmente tratada inicialmente fazendo dieta, mas
5 eventualmente a maioria dos pacientes de NIDDM têm de tomar agentes antidiabéticos orais e/ou injeções de insulina para normalizar seus níveis sanguíneos de glicose. A introdução de agentes hipoglicêmicos eficazes por via oral foi um desenvolvimento importante no tratamento de hiperglicemia
10 por baixar os níveis sanguíneos de glicose. Atualmente, os agentes antidiabéticos mais amplamente utilizados são sulfoniluréias, que atuam aumentando a secreção de insulina a partir do pâncreas (H. E. Lebovitz, "Oral antidiabetic agents", em *Joslin's Diabetes Mellitus* (Editores C. R. Kahn e G. C. Weir), 13ª Edição, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, páginas 508- 529), as biguanidas (por exemplo, metformina) que atuam sobre o fígado e periferia por mecanismos desconhecidos (C. J. Bailey, M. R. C. Path e R. C. Turner *N. Engl. J. Med.* 334:574-579 (1996)) e as
15 tiazolidinodiononas (por exemplo, rosiglitazona / Avandia®) que intensificam os efeitos da insulina em sítios-alvo periféricos (G. L. Plosker and D. Faulds *Drugs* 57:409-438 (1999)). Estas terapias existentes, que compreendem uma ampla série de derivados de biguanidas, sulfoniluréias e
20 tiazolidinodiononas, foram usadas clinicamente como agentes hipoglicêmico. Entretanto, todas três classes de compostos têm efeitos colaterais. As biguanidas, por exemplo, a metformina, são inespecíficas e em certos casos foram associadas à acidose lática, e precisam ser dadas durante

um período de tempo mais longo, isto é, elas não são apropriadas para administração aguda (C. J. Bailey *et al.*, vide supra). As sulfoniluréias, embora tendo boa atividade hipoglicêmica, requerem muito cuidado durante o uso porque
5 elas freqüentemente causam hipoglicemia grave e são mais eficazes durante um período de cerca de dez anos. As tiazolidinodionas podem causar ganho de peso após administração crônica (G. L. Plosker e D. Faulds, vide supra), e a troglitazona foi associado à ocorrência de
10 disfunção hepática grave.

Assim sendo, há uma necessidade significativa e crescente de se obter fármacos antidiabéticos que têm mecanismos de ação inusitados, evitando desta forma os efeitos colaterais produzidos por terapias conhecidas. O
15 hormônio somatostatina (SST) é produzido principalmente no trato intestinal e no pâncreas. Além disso, ela atua como um neurotransmissor. O hormônio está envolvido através dos seus receptores na regulação de vários outros hormônios e na imunorregulação. Particularmente, SST suprime a secreção
20 de insulina por células β pancreáticas e a secreção do peptídeo 1 semelhante a glucagon 1 (GLP-1) por células L. GLP-1, por sua vez, é um dos estimuladores mais potentes da produção e secreção de insulina e é um fator trófico para células β . As células β e L expressam o receptor de SST
25 subtipo 5 (SSTR5) e agonizando este receptor, suprime a secreção de insulina e GLP-1 em humanos e em modelos animais (por exemplo, Y. Zambre, Z. Ling, M.-C. Chen, X. Hou, C.-W. Woon, M. Culler, J. E. Taylor, D. H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D. G. Pipeleers e D. L. Eizirik,

Inhibition of human pancreatic islet insulin release by receptor-selective somatostatin analogs directed to somatostatin receptor subtype 5 in Biochem. Pharmacol. 57:1159-1164 (1999); S. P. Fagan, A. Azizzadeh, S. Moldovan, M. K. Ray, T. E. Adrian, X. Ding, D. H. Coy e F. C. Brunicardi, *Insulin secretion is inhibited by subtype five somatostatin receptor in the mouse in Surgery* 1998, 124:254-258 (1998); M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F. J. DeMayo e F. C. Brunicardi, *Sulfonylurea receptor knockout causes glucose intolerance in mice that is not alleviated by concomitant somatostatin subtype receptor 5 knockout in Ann. Surg.* 235:767-774 (2002); T.A. Tirone, M. A. Norman, S. Moldovan, F. J. DeMayo, X.-P. Wang e F. C. Brunicardi, *Pancreatic somatostatin inhibits insulin secretion via SST-5 in the isolated perfused mouse pancreas model in Pancreas* 26:e67-73 (2003); M. Z. Strowski, M. Köhler, H. Y. Chen, M. E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalkowski, S. Gopal-Truter, J. K. Fisher, J. M. Schaeffer, A. D. Blake, B. B. Zhang e H. A. Wilkinson, *Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis in Mol. Endocrinol.* 17:93-106 (2003)).

Conseqüentemente, antagonizando o efeito de SST levaria a concentrações plasmáticas mais altas de insulina. Em pacientes que sofrem de tolerância enfraquecida à glicose e NIDDM, uma concentração plasmática mais alta de insulina moderaria a hiperglicemia perigosa e conseqüentemente reduziria o risco de dano tecidual. Caso tais antagonistas de SST-5 fossem suficientemente seletivos sobre os outros quatro receptores de SST, pouca influência

é esperada sobre a secreção de outros hormônios. Particularmente, a seletividade sobre o receptor de SST subtipo 2 evita as influências sobre a secreção de glucagon (K. Cejvan, D. H. Coy e S. Efendic, *Intra-islet somatostatin regulates glucagon release via type 2 somatostatin receptors in rats in Diabetes* 52:1176-1181 (2003); M. Z. Strowski, R. M. Parmar, A. D. Blake e J. M. Schaeffer, *Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptor subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice in Endocrinology* 141:111-117 (2000)). Vantajosa sobre as terapias estabelecidas é o mecanismo duplo de ação para aumentar a secreção de insulina diretamente sobre as células β pancreáticas e indiretamente através da liberação de GLP-1 pelas células L. Adicionalmente, camundongos *knockout* de SSTR5 demonstraram sensibilidade à insulina mais alta do que seus companheiros de ninhada (M. Z. Strowski, M. Köhler et al., vide supra). Portanto, os antagonistas de SSTR5 teriam o potencial de influenciar benéficamente a resistência à insulina em pacientes com NIDDM. Resumindo, espera-se que os antagonistas de SSTR5 influenciem benéficamente NIDDM, a glicose em jejum enfraquecida subjacente e a tolerância enfraquecida à glicose, bem como as complicações de diabetes melito duradouro insuficientemente controlado.

GLP-1 é conhecido como um regulador endógeno da motilidade gastrointestinal da ingestão de alimentos, reduzindo o apetite, como demonstrado em cobaias, voluntários sadios e pacientes com NIDDM (E. Näslund, B.

- Barkeling, N. King, M. Gutniak, J. E. Blundell, J. J. Holst, S. Rössner e P. M. Hellström *Int. J. Obes.* 23:304-311 (1999); J.-P. Gutzwiller, B. Göke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen e C. Beglinger *Gut* 44:81-88 (1999); J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Göke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida e C. Beglinger *Am. J. Physiol.* 276:R1541-1544 (1999); M. D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak, C. M. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor, M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. Wilding, D. M. Smith, M. A. Ghatei, J. Herbert e S. R. Bloom *Nature* 379:69-72 (1996); A. Flint, A. Raben, A. Astrup e J. J. Holst *J. Clin. Invest.* 101:515-520 (1998); M. B. Toft-Nielsen, S. Madsbad e J. J. Holst *Diabetes Care* 22:1137-1143 (1999); P. K. Cheikani, A. C. Haver e R. D. Reidelberger, *Intravenous infusion of glucagon-like peptide-1 potently inhibits food intake, sham feeding, and gastric emptying in rats in Am. J. Physiol.* 288:R1695-R1706 (2005); T. Miki, K. Minami, H. Shinozaki, K. Matsumura, A. Saraya, H. Ikeda, Y. Yamada, J. J. Holst e S. Seino, *Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility in Diabetes* 54:1056-1063 (2005)); assim sendo, GLP-1 elevado também contrabalançará a obesidade, uma condição típica associada a NIDDM e que leva a NIDDM.

GLP-1 é co-secretado com GLP-2 que é, conseqüentemente, regulado também por SST através de SSTR5 (L. Hansen, B. Hartmann, T. Bisgaard, H. Mineo, P. N. Jørgensen e J. J. Holst *Am. J. Phys.* 278:E1010-1018

(2000)). GLP-2 é enterotrófico e benéfico em pacientes com má absorção de certas origens, tais como síndrome do intestino curto (D. G. Burrin, B. Stoll e X. Guan *Domest. Anim. Endocrinol.* 24:103-122 (2003); K. V. Haderslev, P. B. Jeppesen, B. Hartmann, J. Thulesen, H. A. Sorensen, J. Graff, B. S. Hansen, F. Tofteng, S. S. Poulsen, J. L. Madsen, J. J. Holst, M. Staun e P. B. Mortensen *Scand. J. Gastroenterol.* 37:392-398 (2002); P. B. Jeppesen *J. Nutr.* 133:3721-3724 (2003)).

10 Além disso, há evidência crescente para um papel de SST em células imunes e na expressão de SSTR5 em linfócitos T ativados (T. Talme, J. Ivanoff, M. Hägglund, R. J. J. van Neerven, A. Ivanoff e K. G. Sundqvist *Clin. Exp. Immunol.* 125:71-79 (2001); D. Ferone, P. M. van Hagen, C. Semino, V. A. Dalm, A. Barreca, A. Colao, S. W. J. Lamberts, F. Minuto e L. J. Hofland *Dig. Liver Dis.* 36:S68-77 (2004); C. E. Ghamrawy, C. Rabourdin-Combe e S. Krantic *Peptides* 20:305-311 (1999)). Conseqüentemente, os antagonistas de SSTR5 poderiam também se comprovar valiosos para tratar doenças caracterizadas por um sistema imunológico perturbado, tal como a doença inflamatória do intestino.

É, portanto, um objeto da presente invenção fornecer antagonistas de SSTR5 seletivos, que atuam diretamente. Tais antagonistas são úteis como substâncias terapêuticamente ativas, particularmente no tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5.

No presente relatório descritivo, o termo "alquila", isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical hidrocarbônico alifático saturado monovalente com cadeia ramificada ou linear, tendo 1 a 20
5 átomos de carbono, de preferência 1 a 16 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "alquila de C_{1-7} ", isoladamente ou em combinação, significa um grupo alquila com cadeia ramificada ou cadeia linear com 1 a 7 átomos de
10 carbono, de preferência um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquila de C_1-C_7 com cadeia linear e ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, pentilas isoméricas, hexilas isoméricas e heptilas
15 isoméricas, de preferência metila, etila e isopropila, e mais preferivelmente, os grupos aqui especificamente exemplificados.

O termo "alquenila inferior" ou "alquenila de C_{2-7} ", isoladamente ou em combinação, significa um resíduo
20 hidrocarbônico com cadeia linear ou ramificada, compreendendo uma ligação olefínica e até 7, de preferência até 6, particularmente de preferência até 4 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquenila são etenila, 1-propenila, 2-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-
25 butenila, 3-butenila e isobutenila. Um exemplo preferido é 2-propenila (alila).

O termo "alcóxi" refere-se ao grupo $R'-O-$, em que R' é alquila. O termo "alcóxi inferior ou "alcóxi de C_{1-7} " refere-se ao grupo $R'-O-$, em que R' é alquila inferior e o

termo "alquila inferior" tem o significado fornecido anteriormente. Os exemplos de grupos alcóxi inferiores são, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, t-butóxi, de preferência metóxi e etóxi, e mais preferivelmente, etóxi, e com a maior preferência os grupos aqui especificamente exemplificados.

O termo "hidróxi-alquila inferior" ou "hidróxi-alquila de C_{1-7} " refere-se a grupos alquila inferiores como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Os exemplos de grupos hidróxi-alcóxi inferior são hidróxi-metóxi e hidróxi-etóxi, mas também grupos alquila inferiores que têm mais do que um grupo hidróxi, tais como 2,3-diidróxi-propan-1-ila.

O termo "alcóxi-alquila inferior" ou "alcóxi (C_{1-7})-alquila de C_{1-7} " refere-se a grupos alquila inferiores, como aqui definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um grupo alcóxi, como definido acima. Dentre os grupos alcóxi-alquila inferiores estão metóxi-metila, metóxi-etila e etóxi-metila.

O termo "alcóxi-alcóxi inferior" ou "alcóxi (C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} " refere-se a grupos alcóxi inferiores como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alcóxi inferior é substituído por um grupo alcóxi como definido acima. Dentre os grupos alcóxi-alcóxi inferiores preferidos estão 2-metóxi-etóxi e 3-metóxi-propóxi.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, sendo preferidos flúor, cloro e bromo.

O termo "halo-alquila inferior" ou "halo-alquila de C₁₋₇" refere-se a grupos alquila inferiores como
5 definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila inferior é substituído por um átomo de halogênio, de preferência flúor ou cloro, mais preferivelmente flúor. Dentre os grupos alquila halogenados preferidos estão triflúor-metila, diflúor-metila, flúor-
10 metila, e cloro-metila, sendo triflúor-metila especialmente preferido.

O termo "halo-alcóxi inferior" ou "halo-alcóxi de C₁₋₇" refere-se a grupos alcóxi como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alcóxi
15 inferior é substituído por um átomo de halogênio, de preferência flúor ou cloro, mais preferivelmente flúor. Dentre os grupos alcóxi inferiores halogenados preferidos estão triflúor-metóxi, diflúor-metóxi, flúor-metóxi, e cloro-metóxi, sendo especialmente preferido triflúor-
20 metóxi.

O termo "hidróxi-alcóxi inferior" ou hidróxi-alcóxi de C₁₋₇" refere-se a grupos alcóxi inferiores como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alcóxi inferior é substituído por um
25 grupo hidróxi. Os exemplos de grupos hidróxi-alcóxi inferiores são hidróxi-metóxi ou hidróxi-etóxi.

O termo "alquila inferior-sulfonila" ou "alquil(C₁₋₇)-sulfonila" refere-se ao grupo -S(O)₂-R', em que R' é um grupo alquila inferior como aqui definido

anteriormente. Os exemplos de grupos alquila inferior-sulfonila são metil-sulfonila ou etil-sulfonila.

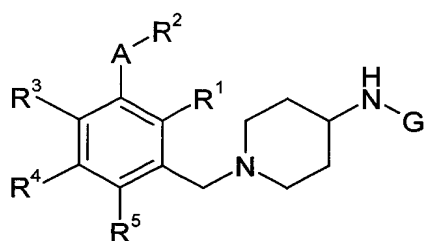
O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se aos sais que retêm a eficácia e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares, de preferência, ácido clorídrico, e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína, e similares. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, porém sem limitações, os sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, e similares. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, porém sem limitações, os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como isopropil-amina, trimetil-amina, dietil-amina, trietil-amina, tripropil-amina, etanol-amina, lisina, arginina, N-etil-piperidina, piperidina, resinas de políminas, e similares. O composto

da fórmula I pode estar presente também na forma de íons bipolares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos da fórmula I são os sais cloridrato.

5 Os compostos da fórmula I podem ser também solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser efetuada no curso do processo de fabricação ou pode ocorrer, por exemplo, como uma consequência de propriedades higroscópicas de um composto da fórmula I inicialmente
10 anidro (hidratação). O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" inclui também os solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isômeros" são compostos que têm fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou
15 seqüência das ligações dos seus átomos ou no arranjo de seus átomos no espaço. Os isômeros que diferem no arranjo dos seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens especulares entre si são denominados "diastereoisômeros", e
20 os estereoisômeros que são imagens especulares que não podem ser sobrepostas são denominados "enantiômeros", ou algumas vezes isômeros ópticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes desiguais é denominado um "centro quiral".

25 Detalhadamente, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula genérica I



onde

A é -O- ou -NH-;

R¹ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio;

5 R² é selecionado no grupo que consiste em alquila de C₂₋₇, alquenila de C₂₋₇,

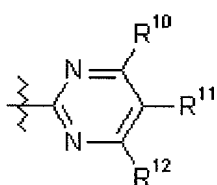
halo-alquila de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alquila de C₁₋₇, e benzila, ou, caso R³ e R⁴ formem um anel, R² pode ser também metila;

10 R³ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, hidroxila, alcóxi de C₁₋₇, alquenilóxi de C₂₋₇, hidróxi-alcóxi de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alcóxi de C₁₋₇, -O-ciclo-alquila de C₃₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, -C(O)OR⁶, em que R⁶ é alquila de C₁₋₇, -NH-
15 C(O)-R⁷, em que R⁷ é alquila de C₁₋₇, -S(O)-R⁸, em que R⁸ é alquila de C₁₋₇, -O-SO₂-R⁹, em que R⁹ é alquila de C₁₋₇, fenila substituída com halogênio, amino e pirrolila;

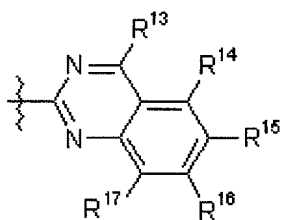
R⁴ é selecionado no grupo que consistem em hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C₁₋₇, amino, nitro,
20 hidróxi-alcóxi de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alcóxi de C₁₋₇, e -O-benzila; ou R³ e R⁴ são ligados entre si para formar um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão anexados, e R³ e R⁴, juntos, são -CH=CH-CH=CH- ou -O-C(CH₃)₂-CH=CH-;

R^5 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi de C_{1-7} e alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} ;

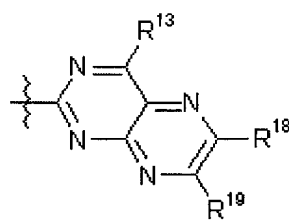
G é selecionado entre os grupos



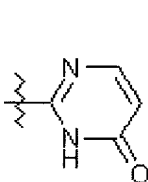
G1



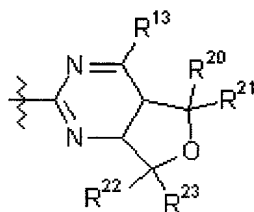
G2



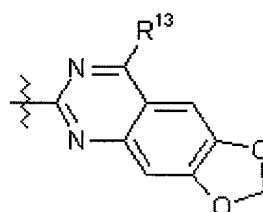
G3



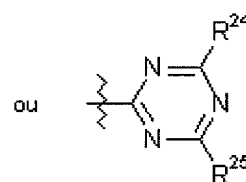
G4



G5



G6



G7

5 onde

R^{10} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{26}$, em que R^{26} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, $-C(O)OR^{27}$, em que R^{27} é alquila de C_{1-7} , tiazolila, tienila,

e azetidinila, ou, caso R^{11} seja ciano, R^{10} pode ser também amino;

R^{11} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , ciano, nitro, $-COOH$, $-CONHR^{28}$, em que R^{28} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio e halo-alcóxi de C_{1-7} , $-OR^{30}$, em que R^{30} é selecionado no grupo que consiste em hidróxi-alquila de C_{1-7} , ciano-alquila de C_{1-7} , alquil(C_{1-7})-sulfonila e $-CH_2-CONH_2$, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-COOH$ e $-CONH_2$, e piridila;

R^{12} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-COOR^{28}$, em que R^{28} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} , e hidróxi-alquil(C_{1-7})-amino;

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{29}$, em que R^{29} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que

consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila;

R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , um independentemente dos outros, são selecionados no grupo que consiste em
5 hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, hidroxila, e alcóxi de C_{1-7} ;

R^{18} e R^{19} , um independentemente do outro, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , um independentemente dos
10 outros, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{24} e R^{25} , um independentemente do outro, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , tiomorfolinila e $-NHR^{31}$, em que R^{31} é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} ,
15 hidróxi-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} e $-CH_2-COOR^{32}$, em que R^{32} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são também aqueles nos quais A é O.

20 São também preferidos os compostos da fórmula I nos quais A é NH.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo a presente invenção nos quais R^1 é hidrogênio ou halogênio.

25 São também preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, nos quais R^2 é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{2-7} , alquenila de C_{2-7} , halo-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} e benzila. São especialmente preferidos os compostos da fórmula I nos

quais R^2 é selecionado no grupo que consiste em etila, propila, isopropila, alila, 2-flúor-etila, metóxi-metila, butila, isobutila e benzila, com esses compostos, em que são mais preferidos aqueles nos quais R^2 é etila ou
5 isopropila.

Outros compostos da fórmula I preferidos, de acordo com a presente invenção, são aqueles nos quais R^3 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , hidroxila, alcóxi de C_{1-7} , alquenilóxi de C_{2-7} , hidróxi-
10 alcóxi de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , $-O-C_{3-7}$ -cicloalquila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-C(O)OR^6$, em que R^6 é alquila de C_{1-7} , $-NH-C(O)-R^7$, em que R^7 é alquila de C_{1-7} ,
7,
 $-S(O)-R^8$, em que R^8 é alquila de C_{1-7} , $-O-SO_2-R^9$, em que R^9 é
15 alquila de C_{1-7} , amino e pirrolila. Os mais preferidos são os compostos da fórmula I nos quais R^3 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C_{1-7} e halogênio, sendo especialmente preferidos os compostos nos quais R^3 é halogênio. Mais preferivelmente, R^3 é cloro.

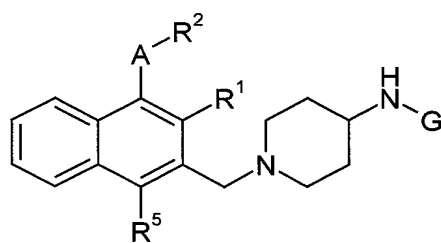
20 São preferidos também os compostos da fórmula I, de acordo com a invenção, em que R^3 é fenila substituída com halogênio. Mais preferivelmente, R^3 é 4-flúor-fenila.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I da presente invenção nos quais R^4 é selecionado
25 no grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C_{1-7} , nitro, alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , e $-O$ -benzila.

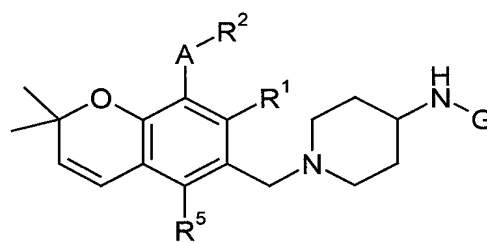
Outro grupo de compostos da fórmula I preferidos de acordo com a presente invenção é aqueles nos quais R^3 e R^4 estão ligados entre si para formar um anel em conjunto

com os átomos de carbono aos quais eles estão anexados, e R^3 e R^4 , juntos, são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$.

Estes são os compostos das fórmulas Ia ou Ib, respectivamente:



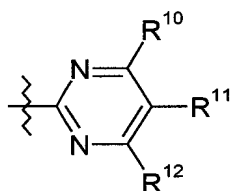
Ia



Ib

5 Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a invenção nos quais R^5 é hidrogênio.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção nos quais G é



G1

10

e onde

R^{10} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-\text{COOH}$, $-\text{OR}^{26}$, em que R^{26} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila

substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, $-C(O)OR^{27}$, em que R^{27} é alquila de C_{1-7} , tiazolila, tienila, e azetidinila, ou, caso R^{11} seja ciano, R^{10} pode ser também

5 amino;

R^{11} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , ciano, nitro, $-COOH$, $-CONHR^{28}$, em que R^{28} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila

10 não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio e halo-alcóxi de C_{1-7} , $-OR^{30}$, em que R^{30} é selecionado no grupo que consiste em hidróxi-

15 alquila de C_{1-7} , ciano-alquila de C_{1-7} , alquil(C_{1-7})-sulfonila e $-CH_2-CONH_2$, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-COOH$ e $-CONH_2$, e piridila;

20 R^{12} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-COOR^{28}$, em que R^{28} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} , e hidróxi-alquil(C_{1-7})-amino.

Dentro deste grupo, são preferidos os compostos

25 da fórmula I nos quais

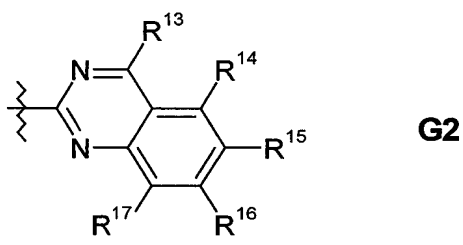
R^{10} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{11} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , $-COOH$, $-CONH_2$, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos

selecionado no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, -COOH e -CONH₂, e piridila; e

R¹² é hidrogênio ou alquila de C₁₋₇.

5 Outro grupo de compostos da formula I preferidos, de acordo com a invenção, são aqueles nos quais G é



e em que

R¹³ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halogênio-alquila de C₁₋₇ e -COOH, -OR²⁹, em que R²⁹ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio, tiazolila, piridila e tienila; e

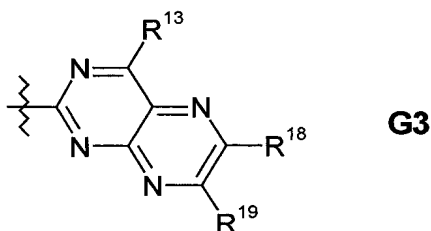
R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são, um independentemente dos outros, selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, hidroxila, e alcóxi de C₁₋₇.

Dentro deste grupo, são preferidos os compostos nos quais R¹⁵ e R¹⁶ são alcóxi de C₁₋₇.

São também preferidos os compostos da fórmula I nos quais R^{13} é piperidinila ou morfolinila.

Um outro grupo de compostos da fórmula I preferidos, de acordo com a invenção, são aqueles nos quais

5 G é

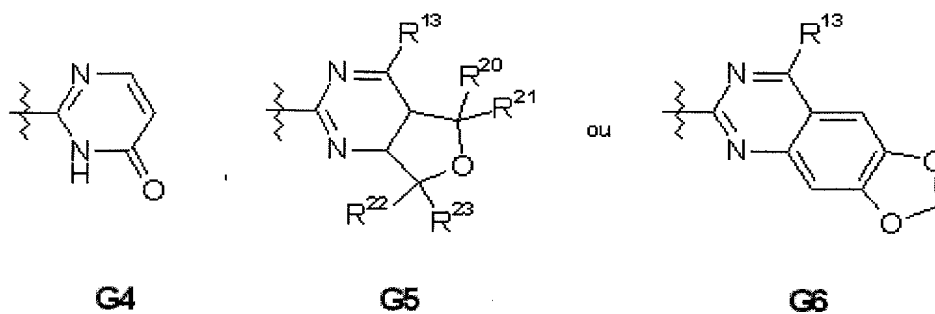


e em que

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} ,
 10 fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{29}$, em que R^{29} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila
 15 substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila; e

R^{18} e R^{19} são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila de C_{1-7} .

20 São também preferidos os compostos da fórmula I, de acordo com a invenção, nos quais G é um grupo selecionado entre

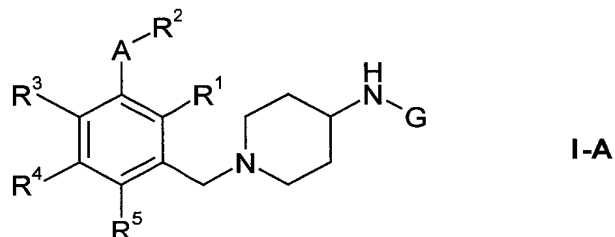


e em que

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} ,
 5 fenila não-substituída, fenila substituída com um a três
 grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de

alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, tiomorfolinila e -NHR³¹, em que R³¹ é selecionado no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, hidróxi-alquila de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alquila de C₁₋₇ e -CH₂-COOR³², em que R³² é hidrogênio ou alquila de C₁₋₇. Mais
 5 preferivelmente, R²⁴ e R²⁵ são, um independentemente do outro, selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇ e alcóxi de C₁₋₇.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I que têm a fórmula



10 onde

A é -O- ou -NH-;

R¹ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio;

R² é selecionado no grupo que consiste em alquila de C₂₋₇, alquenila de C₂₋₇, halo-alquila de C₁₋₇, alcóxi (C₁₋₇)-alquila de C₁₋₇, e benzila, ou, caso R³ e R⁴ formem um
 15 anel, R² pode ser também metila;

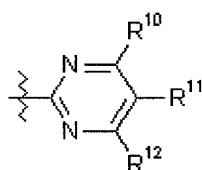
R³ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, hidroxila, alcóxi de C₁₋₇, alquenilóxi de C₂₋₇, hidróxi-alcóxi de C₁₋₇, alcóxi(C₁₋₇)-alcóxi de C₁₋₇, -O-C₃₋₇-ciclo-alquila, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, -C(O)OR⁶, em que R⁶ é alquila de C₁₋₇, -NH-C(O)-R⁷, em que R⁷ é alquila de C₁₋₇, -S(O)-R⁸, em que R⁸ é
 20

alquila de C_{1-7} , $-O-SO_2-R^9$, em que R^9 é alquila de C_{1-7} , amino e pirrolila;

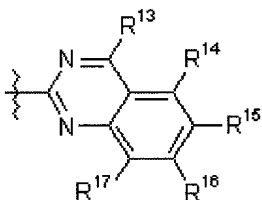
R^4 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C_{1-7} , amino, nitro, hidróxi-alcóxi de C_{1-7} , alcóxi (C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , e $-O-$ benzila; ou R^3 e R^4 são ligados entre si para formar um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão anexados, e R^3 e R^4 juntos são $-CH=CH-CH=CH-$ ou $-O-C(CH_3)_2-CH=CH-$;

R^5 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi de C_{1-7} e alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} ;

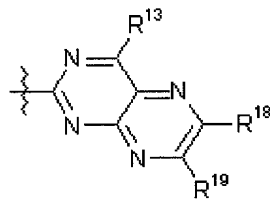
G é selecionado entre os grupos



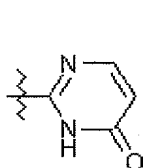
G1



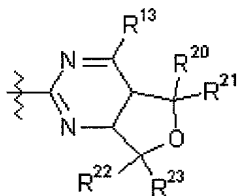
G2



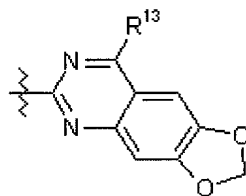
G3



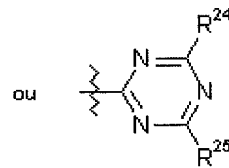
G4



G5



G6



G7

onde

R^{10} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$,

-OR²⁶, em que R²⁶ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio,
 5 -C(O)OR²⁷, em que R²⁷ é alquila de C₁₋₇, tiazolila, tienila, e azetidinila,

ou, caso R¹¹ seja ciano, R¹⁰ pode ser também amino;

R¹¹ é selecionado no grupo que consiste em
 10 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, ciano, nitro, -COOH, -CONHR²⁸, em que R²⁸ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇,
 15 alcóxi de C₁₋₇, halogênio e halo-alcóxi de C₁₋₇, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, -COOH e -CONH₂, e piridila;

20 R¹² é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, -COOR²⁸, em que R²⁸ é hidrogênio ou alquila de C₁₋₇, e hidróxi-alquil(C₁₋₇)-amino;

R¹³ é selecionado no grupo que consiste em
 25 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇ e -COOH,

-OR²⁹, em que R²⁹ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio,
 5 tiazolila, piridila e tienila;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são, um independentemente dos outros, selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, hidroxila, e alcóxi de C₁₋₇;

R¹⁸ e R¹⁹ são, um independentemente do outro,
 10 hidrogênio ou alquila de C₁₋₇;

R²⁰, R²¹, R²² e R²³ são, um independentemente dos outros, hidrogênio ou alquila de C₁₋₇;

R²⁴ e R²⁵ são, um independentemente do outro, selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila
 15 de C₁₋₇ e alcóxi de C₁₋₇;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os exemplos de compostos da fórmula I preferidos são os seguintes:

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-
 20 4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]-pirimidin-2-il)-amina,

6-(2,4-dicloro-fenóxi)-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-4-carboxilato de me-
 25 tila,

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,

- 7-cloro- N^2 -[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinazolino-2,4-diamina,
- (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 5 N^2 -[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-6-metil-quinazolino-2,4-diamina,
- [5-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-propil-pirimidin-2-il)-amina,
- 10 (5-bromo-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 15 N^2 -[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinazolino-2,4-diamina,
- [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-tiazol-2-il-quinazolin-2-il)-amina,
- [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-piridin-2-il-quinazolin-2-il)-amina,
- 20 [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,6,7-trimetóxi-4-fenil-quinazolin-2-il)-amina,
- (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 25 4-amino-2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,
- [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,

2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-6-metil-pirimidino-4-carboxilato de metila,

5 [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]-pirimidin-2-il)-amina,

6-cloro- N^2 -[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]- N^4 -isopropil-pirimidino-2,4-diamina,

10 (4-azetidin-1-il-6-cloro-pirimidin-2-il)-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

N^2 -[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinazolino-2,4-diamina,

2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-quinazolin-4-ol,

15 [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(1,4-dimetóxi-naftalen-2-il-metil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

20 [1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

2-etóxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-fenol,

25 [1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

{1-[3-etóxi-4-(3-metil-but-2-enilóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

2-etóxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-sulfonato de fenila,

[1-(3,4-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

5 (5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(5-etil-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina,

10 (5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3-benzilóxi-5-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

15 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

2,6-dietóxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-benzoato de etila,

20 [1-(3-etóxi-4-iodo-5-metóxi-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-2-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

25 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,

- 4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-fenol,
- (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 5 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
- 10 [1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
- (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 15 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-il]-amina,
- [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
- [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
- 20 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
- [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
- 25 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
- (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(2-fenil-1*H*-imidazol-4-il-metil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

5 [1-[3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

10 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

15 [1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

20 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(2-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

25 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

2-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

2-[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-
pirimidino-4-carboxilato de metila,

2-[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-ami-
no]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

5 2-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-
amino]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-
amino]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

10 2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-
piperidin-4-il-amino]-pirimidino-4-carboxilato de metila,

[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(4-triflúor-metil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-
4-il]-(4-triflúor-metil-pirimidin-2-il)-amina,

15 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-ami-
no]-pirimidin-4-ol,

2-[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-ami-
no]-pirimidin-4-ol,

20 2-[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-
amino]-pirimidin-4-ol,

2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin
-4-il-amino]-pirimidin-4-ol,

ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-
il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,

25 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-
il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,

ácido 2-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-pipe-
ridin-4-il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,

- ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,
- (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 5 (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,
- 4-[4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-fenol,
- 10 (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- metanossulfonato de 4-[4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-fenila,
- 15 (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
- [1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,
- [1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,
- 20 (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-il]-amina,
- [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,
- 25 3-[4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-5-isopropóxi-fenol,
- [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,

5 (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-iodo-5-metóxi-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina,

(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-5-nitro-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etil-amino-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

20 2-etóxi-4-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-fenol,

{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

3-isopropóxi-5-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-fe-
5 nol,

[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-
10 4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-*d*]-pirimidin-2-il)-amina,

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-
15 -il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

20 4-amino-2-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-{1-[3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzil]-
25 piperidin-4-il-amino}-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il-amino}-pirimidino-5-carbonitrila,

2-[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-amino-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-1-metil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

5 4-amino-2-[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-hidróxi-5-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

10 4-amino-2-[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

15 4-amino-2-[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-iodo-5-metóxi-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

20 4-amino-2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

4-amino-2-[1-(2-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carbonitrila,

[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

25 [1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

2-etóxi-4-[4-(5-fenil-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-fenol,

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

5 [1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

{1-[3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

10 {1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

15 [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

3-isopropóxi-5-[4-(5-fenil-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-fenol,

20 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

25 [1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

- [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
- [1-(2-fenil-1*H*-imidazol-4-il-metil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
- 5 [1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- [1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-
- 10 (4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- 2-etóxi-4-{4-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il-amino]-piperidin-1-il-metil}-fenol,
- [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- 15 [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-
- 20 [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
- [1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
- 25 [1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
- [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

2-etóxi-4-[4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-fenol,

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

5 [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

10 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

15 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

4-{2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

20 4-{2-[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

4-{2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

4-{2-[1-(3-etóxi-4-hidróxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

25 4-{2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

(4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

5 (4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-hidróxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

10 (4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il-amino}-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

15 (4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

20 (4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

25 (4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

5 (4-cloro-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

10 (4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-hidróxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

15 (4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

20 (4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

25 (4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

(4-triflúor-metóxi-fenil)-amida do ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il-amino]-4-triflúor-metil-pirimidino-5-carboxílico,

[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina,

10 N⁶-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolino-6,8-diamina,

[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,

2-etóxi-4-{4-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il-amino]-piperidin-1-il-metil}-fenol,

{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,

20 [4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,

N-(2,6-dietóxi-4-{4-[4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il-amino]-piperidin-1-il-metil}-fenil)-acetamida,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[6-cloro-4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,

[6-cloro-4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

- [6-cloro-4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3,5-dietóxi-4-iodo-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- [1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[6-cloro-4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
- 5 [6-cloro-4-(2-flúor-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-
- 10 [1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
- (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 15 [1-(3,4-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
- (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 2-4-[4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-fenóxi}-etanol,
- 20 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
- 25 na,
- [1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
- [1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,

(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-
 [1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-benzilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 5 2-{4-[4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin
 -2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-5-flúor-fenóxi}-
 etanol,
 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-
 [1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-
 10 il]-amina,
 [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-di-
 metóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,
 7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 15 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-
 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 20 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4
 -il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-
 etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
 25 (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-
 etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
 (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3,5
 -dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

- [1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3,5
-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
5 (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-
10 dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
4-[4-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-
il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-fenol,
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
15 (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-{1
20 -[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
[1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,
7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
25 (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1
-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il-metil)-piperidin-4-
il]-amina,

[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

3-[4-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-5-isopropóxi-fenol,

5 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

10 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

15 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(2-fenil-1*H*-imidazol-4-il-metil)-piperidin-4-il]-amina,

20 [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina,

25 (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

- [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- [1-(3,4-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- 5 (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-{1-[3-(2-flúor-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
- [1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- 10 [1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,
- 15 [1-(3-benzilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-{1-[5-etóxi-2-(2-metóxi-etóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
- [1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- 20 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- [1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- 25 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
- [1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,

4-[4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-il-metil]-2-etóxi-fenol,

[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,

5 2-{4-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-etanol,

2-{4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol,

10 2-{4-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-etanol,

N-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-(2-metóxi-etil)-[1,3,5]triazino-2,4-diamina,

15 N-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-(2-metóxi-etil)-[1,3,5]triazino-2,4-diamina,

20 N-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-(2-metóxi-etil)-[1,3,5]triazino-2,4-diamina,

N-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-metil-[1,3,5]triazino-2,4-diamina,

N-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-metil-[1,3,5]triazino-2,4-diamina,

25 N-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-metil-[1,3,5]triazino-2,4-diamina,

{4-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-
-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-acetato de t-
butila,

5 {4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-
il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-acetato de t-
butila,

{4-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-
piperidin-4-il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-
acetato de t-butila,

10 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-
(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,

15 [1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-pi-
peridin-4-il]-(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-
2-il)-amina,

metanossulfonato de 2-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-
benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ila,

20 metanossulfonato de 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-
benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ila,

metanossulfonato de 2-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-
bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ila,

{2-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-
-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetonitrila,

25 {2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-
-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetonitrila,

{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-
piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetonitrila,

3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-propano-1,2-diol,

3-{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-propano-1,2-diol,

5 3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-propan-1-ol,

3-{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-propan-1-ol,

10 2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetamida,

2-{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetamida,

15 ácido {4-[1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-acético,

ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-acético,

20 ácido {4-[1-(2,6-dietóxi-4'-flúor-bifenil-4-il-metil)-piperidin-4-il-amino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il-amino}-acético,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São especialmente preferidos os seguintes compostos da fórmula I da presente invenção:

25 [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pi-

rimidin-2-il-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 pirimidin-2-il-amina,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-
 5 il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperi-
 din-4-il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,
 [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-
 fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 10 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 (5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-
 (4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-
 15 (4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-
 piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 20 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-
 (5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 (5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-
 25 4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 4-{2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-
 amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,
 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Além disso, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I constituem individualmente modalidades preferidas da presente invenção.

Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir na forma de enantiômero opticamente puros, misturas de enantiômeros, tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente ativas podem ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com adsorventes quirais ou eluente). A invenção engloba todas estas formas.

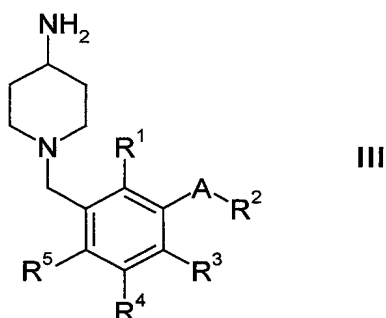
Deve-se avaliar que os compostos da fórmula genérica I nesta invenção podem ser reagidos em grupos funcionais para produzir derivados que são capazes de serem convertidos de volta para o composto originário *in vivo*. Os derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente lábeis, que são capazes de produzir os compostos originários da fórmula genérica I *in vivo*, também estão dentro do âmbito desta invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é o processo para a fabricação de compostos com a fórmula I, conforme definido acima, processo este que compreende:

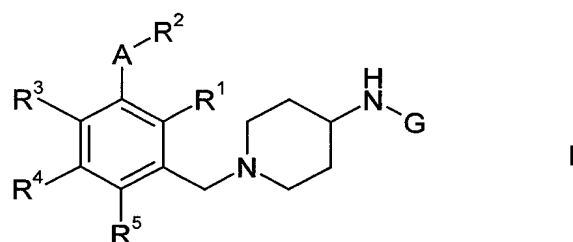
a) reagir um composto com a fórmula geral

G-X II

em que G é conforme definido anteriormente e X é um grupo de partida, com um composto da fórmula

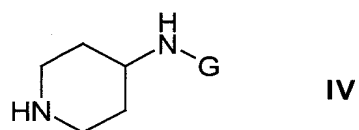


em que A e R¹ a R⁵ são conforme definido anteriormente, para obter um composto com fórmula

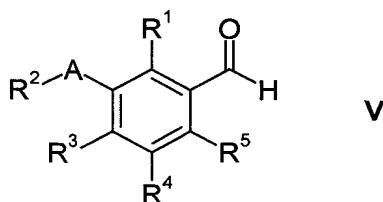


5 e, se desejado, converter o composto de fórmula I em um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico; ou, alternativamente,

b) reagir um composto com fórmula geral

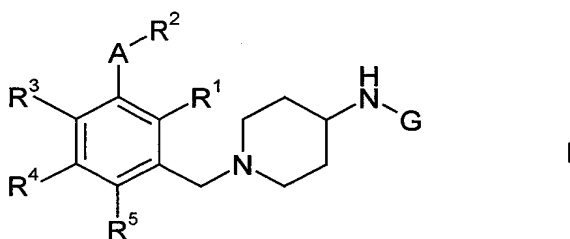


em que G é conforme definido anteriormente, com um aldeído da fórmula



em que A e R¹ a R⁵ são conforme definido anteriormente,

ao empregar um agente redutor para obter um composto da fórmula



5 e, se desejado, converter o composto de fórmula I em um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A invenção refere-se, adicionalmente, a compostos de fórmula I, conforme definidos acima, quando fabricados de acordo com um processo, conforme definido acima.

10 Agentes redutores adequados são selecionados, de preferência, a partir do grupo que consiste de complexo piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ e NaCNBH₃. A reação pode ser realizada sob condições ácidas usando-se um ácido como ácido acético ou ácido fórmico ou um ácido de Lewis (por

15 exemplo, Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) ou sob condições básicas (sem aditivo) em um solvente adequado como diclorometano, dicloroetano ou etanol (ou misturas dos mesmos) a temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas usando

aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação por microondas.

Conforme descrito acima, os compostos de fórmula I da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estejam associadas à modulação de receptores SST subtipo 5.

"Doenças que estão associadas à modulação de receptores SST subtipo 5" são doenças como diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus tipo II, glicemia de jejum inapropriada, tolerância à glicose inapropriada, complicações diabéticas micro- e macro-vasculares, diabetes mellitus pós-transplante em pacientes tendo diabetes mellitus tipo I, diabetes gestacional, obesidade, enfermidades inflamatórias do intestino como doença de Crohn ou colite ulcerativa, malabsorção, doenças auto-imunes, como artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase e outras enfermidades da pele, e imunodeficiências. As complicações diabéticas micro-vasculares incluem nefropatia diabética e retinopatia diabética, enquanto complicações associadas a diabetes macro-vascular levam a um risco elevado de infarto do miocárdio, derrame e amputações dos membros.

É preferido o uso como medicamento para o tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus tipo II, glicemia em jejum inapropriada ou tolerância à glicose inapropriada.

Logo, a invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo um composto, conforme definido

acima, e um carreador e/ou adjuvante aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Adicionalmente, a invenção refere-se a compostos, conforme definido acima, para uso como substâncias ativas do ponto de vista terapêutico, particularmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são associadas à modulação de receptores SST subtipo 5.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são associadas à modulação de receptores SST subtipo 5, método este que compreende a administração de um composto de fórmula I a um humano ou animal. O método para o tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus tipo II, glicemia em jejum inapropriada ou tolerância à glicose inapropriada, é mais preferido.

A invenção refere-se, adicionalmente, ao uso de compostos, conforme definido acima, para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são associadas à modulação de receptores SST subtipo 5.

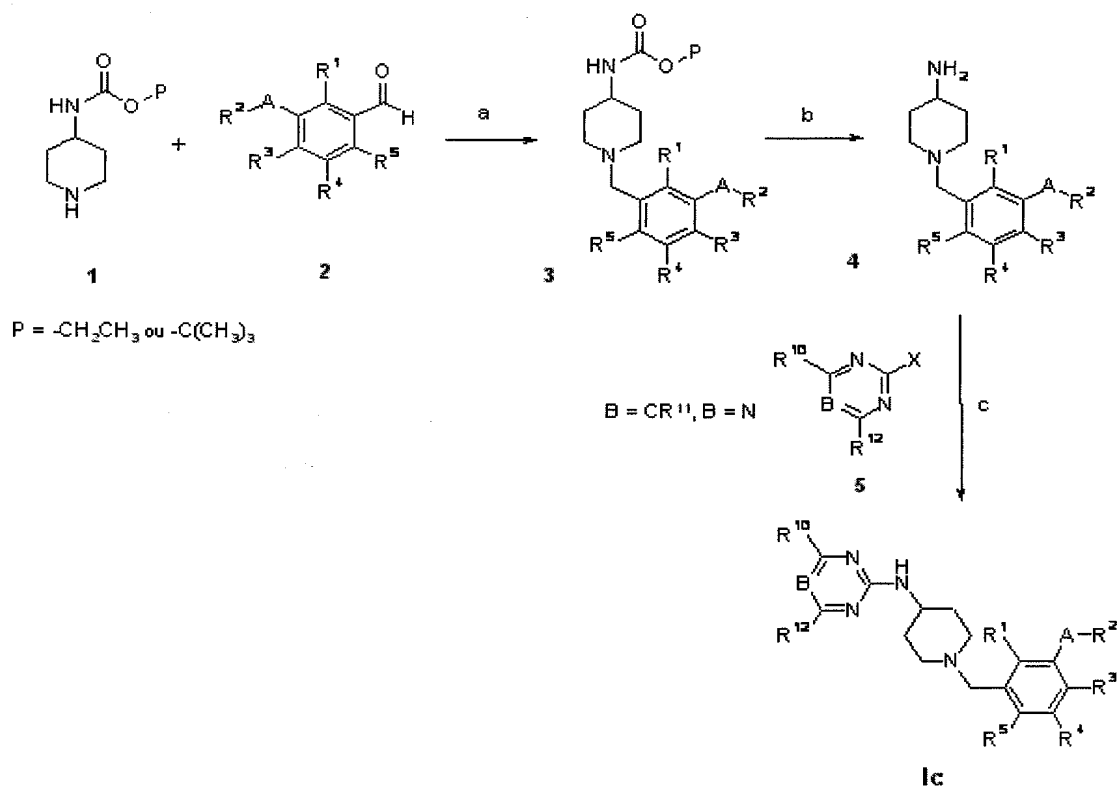
Além disso, a invenção refere-se ao uso de compostos, conforme definido acima, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estejam associadas à modulação de receptores SST subtipo 5. Exemplos preferidos de tais enfermidades são diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus tipo II, glicemia em jejum inapropriada, tolerância à glicose inapropriada.

Os compostos de fórmula I podem ser fabricados por meio dos métodos dados acima, por meio dos métodos

dados nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas da reação individual são reações padrão e são conhecidas por aqueles que são versados na técnica. Os materiais iniciais estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de métodos análogos aos métodos dados abaixo, por meio dos métodos descritos nas referências citadas no texto ou nos exemplos ou por meio de métodos conhecidos na técnica.

A síntese de compostos de fórmula geral I, particularmente compostos de acordo com a fórmula Ic, pode ser obtida de acordo com o Esquema I

Esquema I



A N-alquilação de redução de piperidinas adequadamente protegidas (para grupos de proteção, veja

Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, 3^a edição, 1999, Wiley -Interscience) de fórmula I com aldeídos 2 na presença de um agente de redução como complexo piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ ou NaCNBH₃, sob condições acídicas (por exemplo, ácido acético, ácido fórmico) usando um ácido de Lewis (por exemplo, Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) ou sob condições tamponadas, por exemplo, na presença de ácido acético e uma amina terciária, como N-etil diisopropilamina ou trietilamina, em um solvente adequado como diclorometano, dicloroetano, etanol ou isopropanol (ou misturas dos mesmos) a temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas usando aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação de microondas fornecem piperidinas de fórmula geral 3 (Esquema 1, etapa a). As piperidinas de fórmula I podem ser usadas como um sal, por exemplo, sal de hidrocloreto ou de hidrobrometo ou como a amina livre correspondente. O grupo de proteção de alquiloxicarbonila, presente nos compostos 3 pode ser removido usando, por exemplo, brometo de hidrogênio aquoso a 48% ou ácido clorídrico aquoso a 37% como reagente, de preferência, a temperaturas elevadas para remover um carbamato de etil ou usar ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico em um solvente como diclorometano, dioxano ou THF, de preferência, a temperatura ambiente para remover um grupo de proteção terc-butiloxicarbonil(BOC) (veja *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P.G.M. Wuts, 3^a edição, 1999, Wiley-Interscience), dando 4-amino-piperidinas de fórmula 4 (Esquema 1, etapa b).

Os compostos alvo de fórmula I podem ser sintetizados por reação de substituição nucleofílica de 4-amino-piperidinas de fórmula 4 e uma série de piperidinas, quinazolininas, pteridinas ou triazinas de estrutura geral 5 a temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas (Esquema 1, etapa c), pelo que X é um grupo de partida adequado como flúor, cloro, bromo ou metil sulfona. Assim, é possível obter aquecimento convencionalmente ou por irradiação por microondas usando um aparelho de irradiação por microondas adequado. Além do mais, a reação pode ser conduzida na presença de ou sem solvente (tipicamente, um solvente polar aprótico como DMF (N,N-dimetilformamida), DMAc (dimetilacetamida), NMP (N-metilpirrolidona), etileno glicol, acetonitrila ou THF) e na presença de ou sem uma base amina terciária, como trietilamina, N-etil diisopropilamina ou piridina e na presença com ou sem brometo de cobre(I) ou iodeto de cobre(I). De modo a melhorar a taxa de conversão, pode-se aplicar aquecimento, em que aquecimento convencional ou aquecimento auxiliado por microondas pode ser empregado. Os materiais iniciais e alguns dos intermediários de estrutura geral 5 (por exemplo, 2-cloro-pirimidinas, 2-cloro-quinazolininas, 2-cloro-pteridinas ou 2-cloro-triazinas) são compostos conhecidos e encontram-se disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de inúmeros métodos usando procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. As 4-amino-piperidinas de fórmula 4 podem ser usadas, deste modo, como um sal, por exemplo, sal de clorídrico ou sal bromídrico ou como a amina livre

correspondente. Alternativamente, a reação de deslocamento nucleofílica pode ser conduzida sob condições básicas usando K_2CO_3 , KOH, $NaOCH_3$, K_Oterc-Bu ou, em particular, usando NaH. Se a reação de acoplamento for conduzida com
5 2,4-dialo-pirimidinas ou 2,4-dialo-quinazolininas, de preferência, com 2,4-dicloro-pirimidinas, é possível obter produtos de acoplamento regioisoméricos, os quais podem ser separados por métodos cromatográficos convencionais. Em casos em que a substituição nucleofílica leva a produtos
10 régio-isométricos, a régio-química de estruturas alvo I foi estabelecida de maneira não ambígua por meio de uma espectroscopia por ressonância magnética empregando diferença ID-NOE, 2D-NOESY e/ou experiências $^{13}C/^{1}H$ MBC. Em alguns casos, os espectros de ^1H NMR revelaram a presença
15 de estruturas tautoméricas a temperatura ambiente (rt).

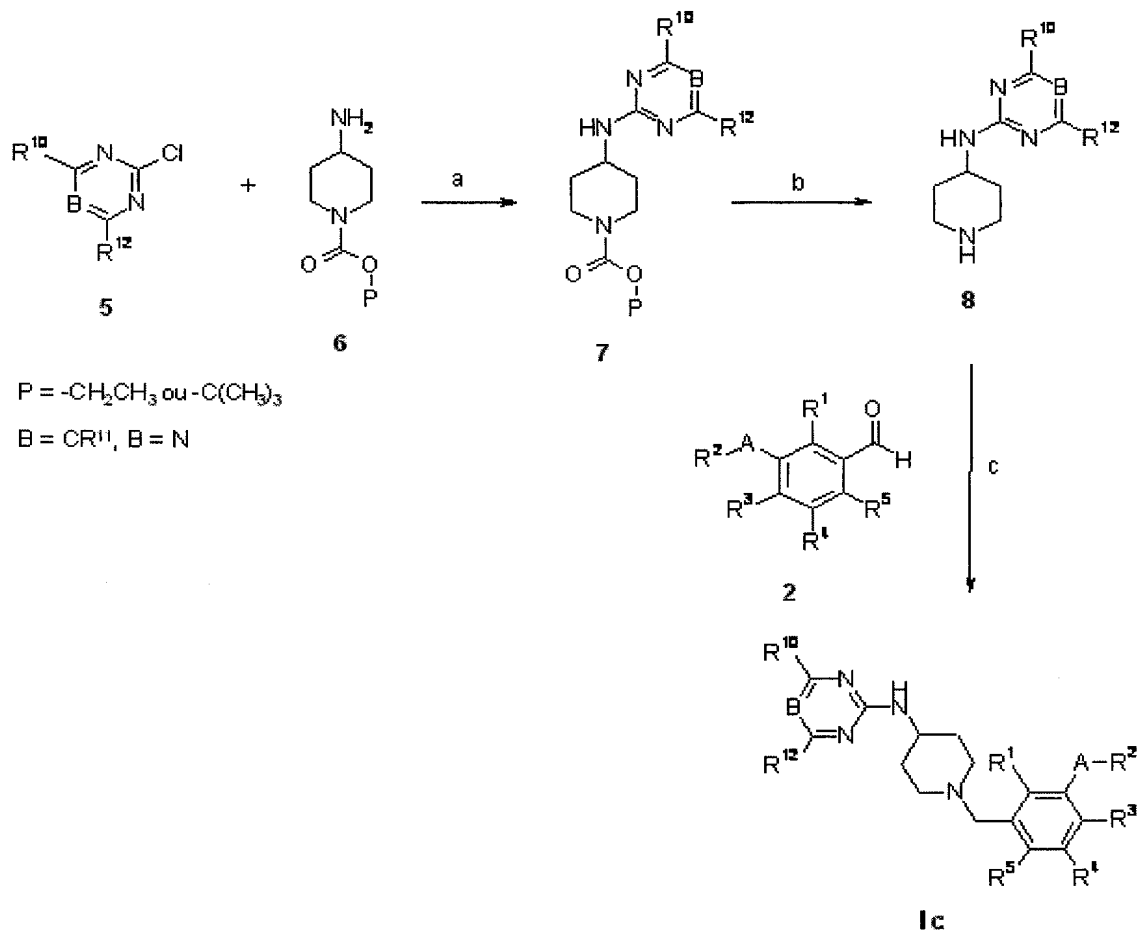
Alternativamente, estruturas alvo I podem ser obtidas usando reações de aminação catalisadas por Pd(O) de 2-halo pirimidinas de fórmula 5 com 4-amino-piperidinas 4 (por exemplo, acoplamento de Buchwald-Hartwig; veja (a) J.P.
20 Wolfe, S. Wagan e S.L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 7215-7216; (b) J.P. Wolfe e S.L. Buchwald *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6359-6362; (c) J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux e S.L. Buchwald *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805-818; (d) B. H. Yang e S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem.* 1999,
25 576, 125-146; (e) J.F. Hartwig *Angew. Chem. Interface. Ed.* 1998, 37, 2046-2067). Deste modo, heterociclos 5 halo-substituídos são reagidos com aminas 4 sob uma atmosfera inerte como argônio ou nitrogênio na presença de um catalisador paládio como tris(dibenzilidenoacetona)

dipaládio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) ou acetato de paládio(II) ($\text{Pd}(\text{COOCH}_3)_2$), um ligante de fosfina como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) ou (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicicloexilfosfina)ferrocenil]etil-di-
 5 terc-butilfosfina (Josiphos; veja Q. Shen, S. Shekhar, J.P. Stambuli e J.F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1371-1375) e uma base como Cs_2CO_3 ou $\text{KO}^{\text{terc-Bu}}$ em um solvente como tolueno, etanol ou água ou misturas dos mesmos (Esquema I, etapa c). A dita reação de formação C-N
 10 pode ser conduzida a temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas, em que o aquecimento pode ser obtido convencionalmente ou por irradiação de microondas (veja também Palladium(0) Complexes in Organic Chemistry, in *Organometallics in Synthesis* (Ed. M. Schlosser), Capítulo
 15 4, 2ª edição, 2002, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK).

As estruturas alvo de fórmula I também podem ser obtidas empregando-se uma sequência invertida de reação, a saber, acoplando-se primeiro heterociclos 5 halo-
 20 substituídos por amina 6 protegida por alquilocarbonil (Esquema 2, etapa a), dando o intermediário 7. Os intermediários 7 podem ser adicionalmente processados como tal, ou opcionalmente, qualquer dos substituintes R^{10} , R^{11} ou R^{12} podem ser trocados, modificados, estendidos ou
 25 removidos por meio de métodos bem conhecidos na técnica e descritos com mais detalhes nos exemplos. O(s) grupo(s) de proteção das piperidinas 7 são então removidos, dando as aminas secundárias 8 (Esquema 2, etapa b), que sofrem a N-alquilação redutora para estruturas alvo I (Esquema 2,

etapa c). Ao contrário da estratégia definida no Esquema 1, em que o ponto de diversificação é a porção de heteroaril, esta rota sintética é de particular interesse se a variação da porção de benzil for de uma maneira rápida e paralela.

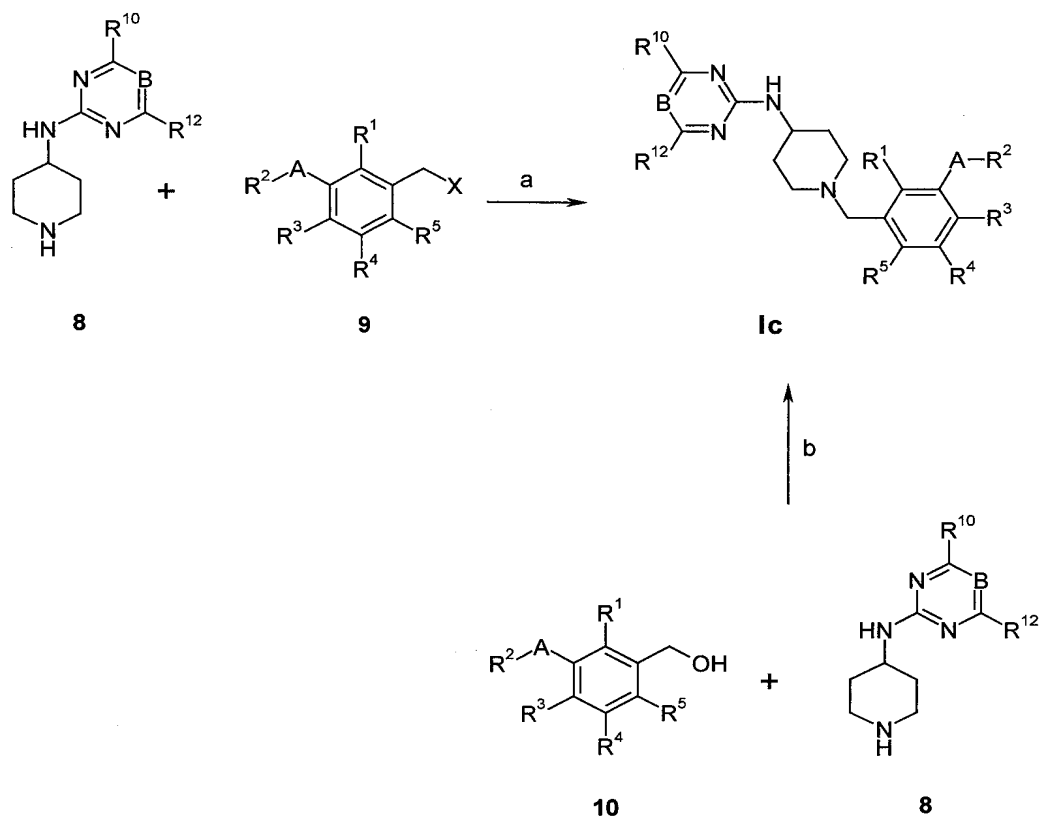
5

Esquema 2

Os compostos alvo de fórmula I também podem ser sintetizados por alquilação direta de piperidinas 8 com haletos, mesilatos, tosilatos ou álcoois adequados contendo qualquer outro grupo de partida adequado de estrutura 9 em um solvente como N,N-dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano ou acetona a temperatura ambiente ou a

temperaturas elevadas, usando aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação por microondas com a adição de uma base de amina terciária adequada (por exemplo, trietilamina, N-etil diisopropilamina) ou uma base inorgânica (por exemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ; Esquema 3, etapa a) ou por reações de alquilação análogas. Alternativamente, estruturas alvo de fórmula I podem ser acessíveis por meio de reação de *Mitsunobu* aplicando álcoois 10 ativados por uma mistura de trifenilfosfina e dietil- ou di-terc-butil-azadicarboxilato (Esquema 3, etapa b)

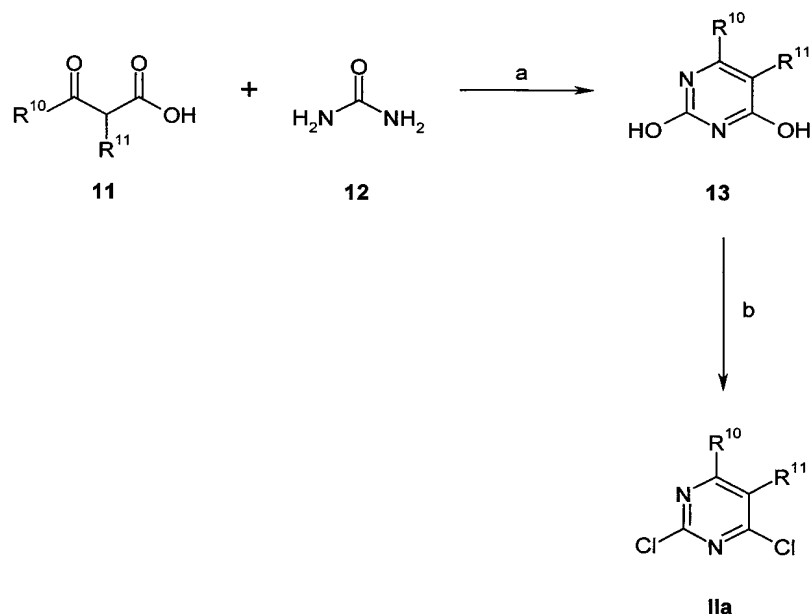
Esquema 3



Síntese de pirimidina e intermediários de quinazolina

Os materiais iniciais de fórmula geral IIa estão disponíveis comercialmente, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos na aplicação de métodos clássicos de síntese de pirimidina e subsequente conversão do grupo funcional por condensação de ácidos β -ceto carboxílicos II (ésteres malônicos) com uréia (12) conforme está ilustrado na etapa a do Esquema 4 (veja, por exemplo, Y. -Z. Kim, J. -C. Lim, J. -H. Yeo, C. -S. Bang, W. -S. Kim, S.-S.Kim, Y.-M. Woo, D.-H. Yang, H. Oh e K. Nahm *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3828-3833). Halogenação dos intermediários de pirimidina 13 para fornecer compostos de fórmula geral IIa pode ser obtida no refluxo de POCl_3 ou $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ (Esquema 4, etapa b, veja também H. Krauch e W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie*, 6., neubearbeitete Auflage, 1997, Hüthig GmbH, Heidelberg, Alemanha). Os derivados de cromo correspondentes de 11A são acessíveis quando POBr_3 é usado ao invés de POCl_3 como o agente de halogenação. Além do mais, a etapa de halogenação pode ser conduzida na presença ou ausência de quantidades catalíticas de N,N-dimetilanilina. Todas estas reações são operações padrão e podem ser realizadas sob condições que são usuais para tais reações e que são familiares a uma pessoa que seja versada na técnica.

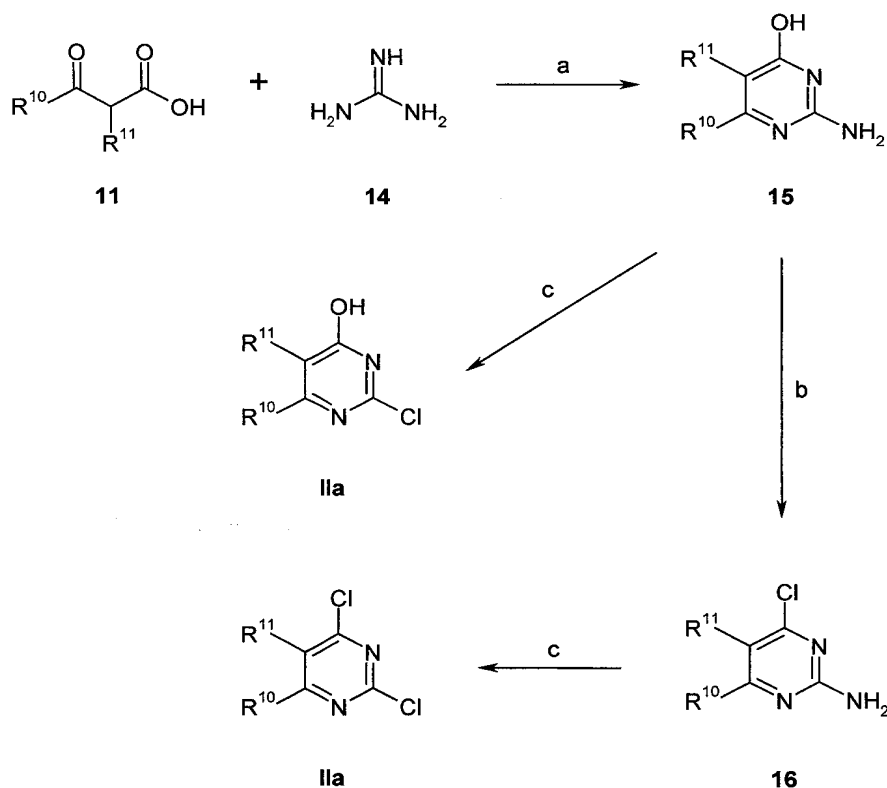
Esquema 4



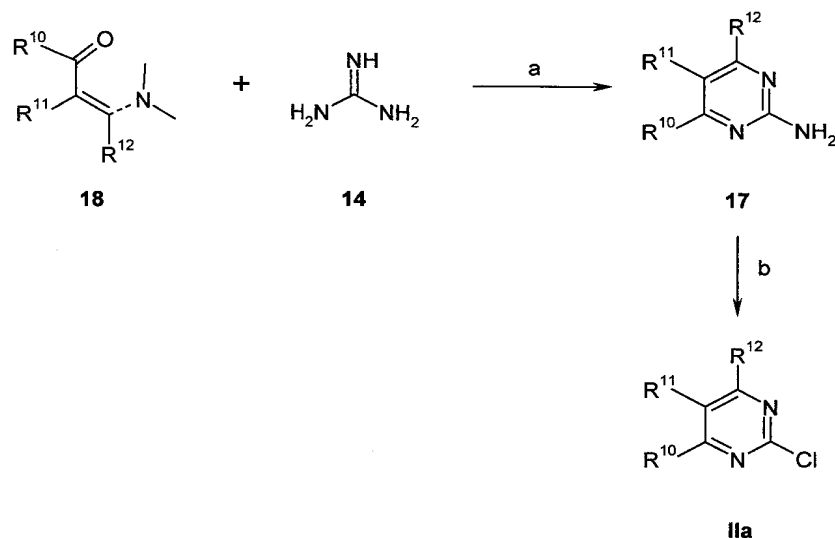
Alternativamente, a preparação de estruturas alvo IIa pode ser obtida pela condensação de ácidos β -ceto carboxílicos II (ésteres malônicos) com guanidina (14) dando 2-amino pirimidinas 15 (síntese de Traube; veja A.R. Katritzky e T.I. Yousaf *Canad. J. Chem.* 1986, 64, 2087-2093; Esquema 5, etapa a). O grupo 4-hidróxi nas pirimidinas 15 pode ser convertido para cloreto empregando-se condições padrão de halogenação como refluxo de POCl_3 ou $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ (Esquema 5, etapa b). O grupo 2-amina nas pirimidinas 16 pode então ser transformado em cloreto empregando-se condições de reação de Sandmeyer padrão, como diazotização com nitrito de sódio na presença de ácido clorídrico a temperaturas mais baixas, de preferência entre -10°C e 10°C , dando 2,4-dicloro-pirimidinas (Esquema 5, etapa c). Alternativamente, a reação de Sandmeyer pode ser

conduzida diretamente em pirimidina 15, proporcionando acesso a 2-cloro-4-hidróxi pirimidinas.

Esquema 5

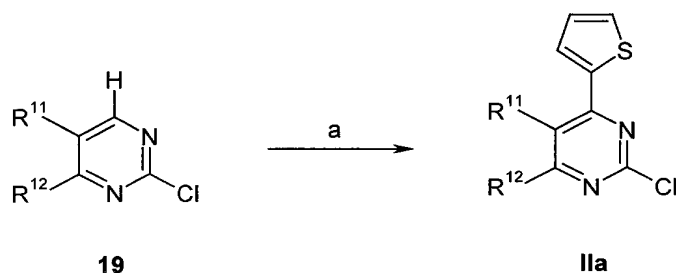


Alternativamente, 2-amina pirimidinas 17 podem ser obtidas por reação de fechamento de anel de enamina cetonas 18 (H.H. Wasserman e J.L. Ives *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7868-7869) com guanidina (15) na presença de uma base como metilato de sódio em um solvente como etanol a temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas (Esquema 6, etapa a). A conversão do grupo 4-hidróxi em pirimidinas 17 para cloreto pode ser obtida usando-se condições de halogenação padrão como refluxo de $POCl_3$ ou PCl_3/PCl_5 (Esquema 6, etapa b).

Esquema 6

No caso de R^4 ser litiação régio-seletiva de 2-tienil na posição α para o nitrogênio com (2-tienil)lítio de pirimidinas 19 em dietil éter a -30°C seguido por oxidação com 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) leva ao produto desejado IIa (Esquema 7, etapa a; D.B. Harden, M.J. Mokrosz e L. Strekowski *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4137-4140). O método também é acessível a R^4 = metil, n-butil, fenil, 3-tienil e similares.

10

Esquema 7

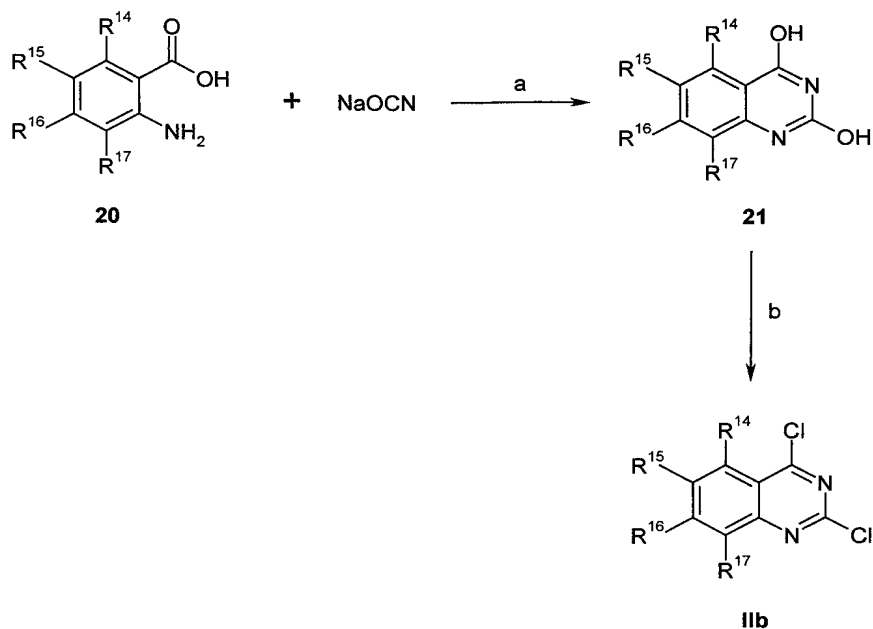
Existem miríades de referências conhecidas na técnica que ensinam métodos úteis para a preparação de

pirimidinas. O leitor é encaminhado a (a) D.J. Brown, *The Pyrimidines*, em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. A. Weissberger), Volume 16, 1962, Interscience Publishers, New York; (b) D.J. Brown, *The Pyrimidines*, in
 5 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds. A. Weissberger e E.C. Taylor), Volume 16, Supplement I, 1970, Interscience Publishers, Nova York; (c) D.J. Brown, R. F. Evans, W.B. Cowden e M.D. Fenn, *The Pyrimidines*, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. A. Weissberger),
 10 Volume 16, Suplemento II, Interscience Publishers, New York; D.J. Brown, *The Pyrimidines*, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds. A. Weissberger e E.C. Taylor), Volume 52, Suplemento I, 1994, Interscience Publishers, New York; (e) L. A. Paquette, *Principles of Modern Heterocyclic*
 15 *Chemistry*, 1968, W.A. Benjamin, Inclinação., New York (síntese de uracil pp 313-315; síntese de pirimidina pp. 313 - 316); (f) *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds. B.M. Trost e I. Fleming), 1992, Pergamon Press, Oxford, UK).

Sínteses adicionais de pirimidinas de fórmula IIa
 20 são descritas nos exemplos.

Os materiais iniciais de fórmula geral IIb estão disponíveis comercialmente, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos na aplicação de métodos clássicos de síntese de quinazolina. Uma rota clássica para a síntese de
 25 quinazolininas IIb é esboçada no Esquema 8. Condensação de ácidos antranílicos 20 em cianato de sódio em água e ácido acético glacial fornece quinazolina-2,4-dióis 21 (etapa a), que, quando da conversão do grupo funcional subsequente, por exemplo, tratamento a temperaturas elevadas com

oxicloreto de fósforo em clorofórmio ou puro, e na presença ou na ausência de N,N-dimetilanilina como um catalisado, fornecem 2,4-dicloro-quinazolinias IIb (etapa b). Os dois halógenos em IIb exibem reatividade química diferente, com o cloreto na posição C2 sendo inerentemente menos reativo. Isso permite a substituição seqüencial de, primeiro, C4 e, segundo, o átomo de cloreto C2, por exemplo, por reações de substituição nucleofílicas com aminas ou alifáticos ou álcoois aromáticos ou por reações de acoplamento do tipo Suzuki catalisada por Pd(0), Buchwald-Hartwig ou Stille, proporcionando acesso a um grande número de intermediários diferentemente substituídos de estrutura geral IIb. Do mesmo modo, esta estratégia sintética pode ser aplicada a 2,4-dicloro-pirimidinas, em que uma diferença similar na reatividade dos dois átomos de halogênio é observada também. A régio-química de estruturas alvo IIb pode ser, sem ambigüidade, estabelecida por meio de espectroscopia por ressonância magnética nuclear empregando diferença de 1D-NOE, 2D-NOESY e/ou experimentos $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ MBC.

Esquema 8

A maioria das rotas sintéticas esboçadas nos Esquemas 4 a 8 são acessíveis tanto a síntese de solução quanto à síntese de fase sólida (veja J.T.Bork, J.W. Lee e Y. -T. Chang *QSAR Comb. Sci.* 2004, 23, 245-260).

Outras sínteses de quinazolininas de fórmula IIb são descritas nos exemplos.

Síntese de intermediários de aldeído

Os parceiros de aldeídos necessários estão disponíveis comercialmente ou podem ser derivados por alquilação com haletos de alquil, mesilatos de alquil, tosilatos de alquil ou álcoois contendo qualquer outro grupo de partida adequado em um solvente polar como DMF ou acetona e uma base adequada (por exemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃) a temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas, por reação de Mitsunobu com álcoois ativados por uma mistura de trifenilfosfina e dietilazacarboxilato ou por alquilação

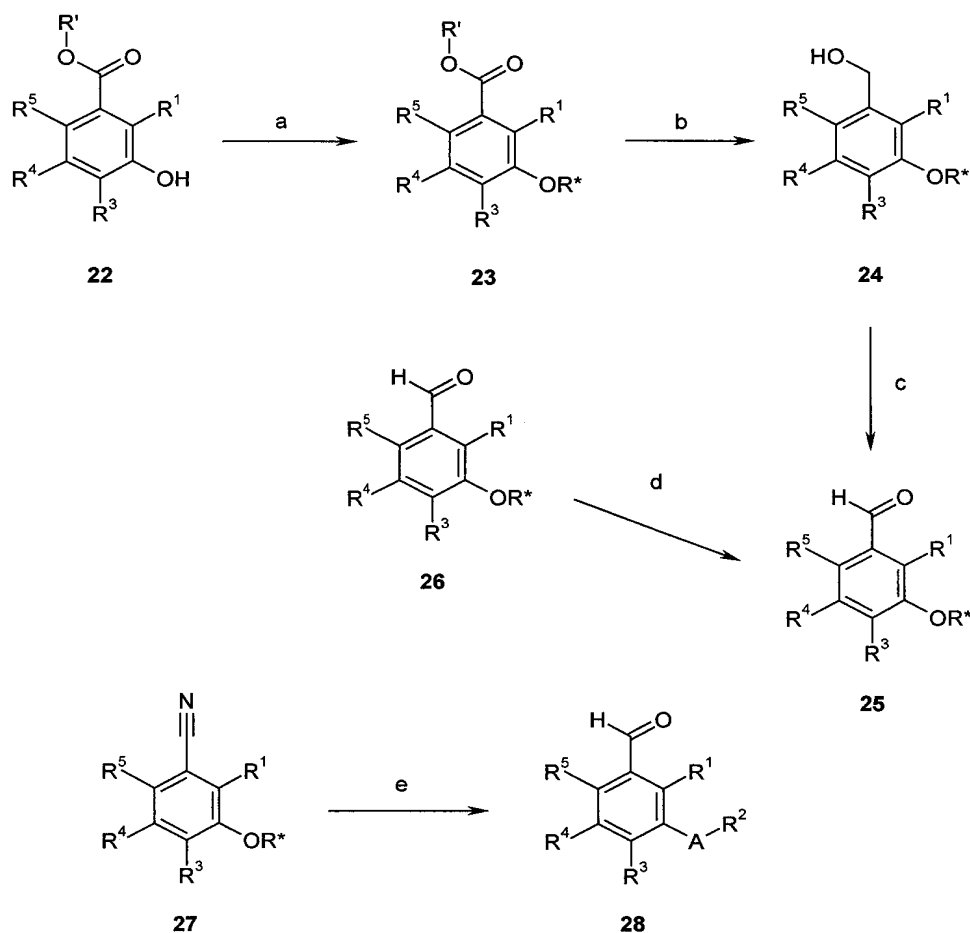
análoga dos ésteres carboxílicos fenólicos ou ácidos de fórmula 22 (Esquema 9, etapa a). A redução dos ésteres de fórmula 23 por um agente redutor adequado (por exemplo, diisobutilamínio híbrido a baixa temperatura, com LiAlH_4 a 5 temperatura elevada ou temperatura ambiente) em um solvente como THF, proporciona os benzilalcoois correspondentes de fórmula 24 (Esquema 9, etapa b). Estes podem então ser oxidados para os aldeídos de fórmula 25, de preferência com MnO_2 ativado como oxidante em diclorometano (Esquema 9, 10 etapa c).

Alternativamente, a introdução da cadeia lateral pode ser obtida por alquilação direta (seqüencial para compostos não simétricos) dos benzaldeídos fenólicos de fórmula 26, proporcionando os compostos desejados de 15 fórmula 25 diretamente (Esquema 9, etapa d).

Uma outra rota bem estabelecida para a síntese de benzilaldeídos de fórmula 28 consiste na redução das benzonitrilas correspondentes de fórmula 27 por um agente redutor adequado como hidreto de diisobutilalumínio a baixa 20 temperatura em um solvente polar não prótico (por exemplo, THF; esquema 9, etapa e).

Sínteses adicionais de aldeídos de fórmula III são descritas nos exemplos.

Esquema 9



Conforme descrito anteriormente, descobriu-se que os compostos de fórmula I possuem atividade farmacêutica, em particular, eles são moduladores da atividade receptora de somatostatina. Mais particularmente, descobriu-se que os compostos da presente invenção são antagonistas do receptor de somatostatina subtipo 5 (SSTR5).

Os testes a seguir foram realizados de modo a determinar a atividade dos compostos de fórmula I.

Uma linha de célula CHO transfectada com um plasmídeo que codifica o receptor de somatostatina subtipo

5 (GenBank número de acesso D16827) foi obtida junto a Euroscreen. As células foram cultivadas e usadas para ensaios de ligação e funcionais.

As membranas destas células foram preparadas por sonicação na presença de inibidores de protease e subsequente centrifugação. A concentração de proteína na preparação da membrana foi determinada usando um kit comercial (BCA kit, Pierce, USA). As membranas foram armazenadas a -80°C até serem usadas. Após descongelamento, as membranas foram diluídas em tampão de ensaio (50 mM Tris-HCl a pH 7,4, 5 mM MgCl_2 e 0,20% BSA) e submetidas a homogeneização Dounce.

Para estudos de ligação, 0,1 mL de suspensão de membrana, correspondente a, aproximadamente, 6×10^{-15} mol de receptor, foi incubado por 1 hora a temperatura ambiente com marcador $0,05\text{nM}^{125}\text{I}$ -rotulado (11-Tyr somatostatina-14, Perkin-Elmer) e compostos de teste em concentrações variadas ou, para a determinação de ligação não específica, 0,001 mM somatostatina-14 não rotulada. A incubação foi interrompida por filtração através de filtros de fibra de vidro GF/B e lavagem com tampão lavada com gelo (50 mM Tris-HCl a pH 7,4). A radioatividade foi medida após a aplicação de um coquetel de cintilação (Microscint 40) e expressa como desintegrações por minuto.

A concentração do receptor foi determinada em um experimento de saturação anterior em que uma quantidade fixa, arbitrária de membranas foi incubada com uma faixa de concentração de rastreador rotulado por rádio. Isso permite

estimar o número total de sítios específicos por quantidade de proteína (isto é, $B_{\max}$), tipicamente entre 1 e 5 pmol/mg.

A concentração do composto de teste necessária para resultar em inibição máxima média de ligação do rastreador rotulado por rádio (IC_{50}) foi estimada a partir
5 de um gráfico de concentração versus dpm. A afinidade de ligação (K_i) foi calculada a partir de IC_{50} por meio da aplicação da equação de Cheng-Prusoff para sítios de ligação simples.

10 Para experimentos funcionais, 50.000 células foram incubadas em tampão de Krebs Ringer HEPES (115 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,56 mM $CaCl_2$, 1,2 mM KH_2PO_4), 1,2 mM $MgSO_4$, 20 mM $NaHCO_3$ e 16 mM HEPES, ajustado para pH 7,4), suplementado com 1mM IBMX e 0,1 BSA, então estimulado com
15 0,004 mM forskolin. Simultaneamente ao forskolin, compostos de teste em concentrações variadas foram aplicados. Então, as células foram incubadas por 20 minutos a 37°C e 5% CO_2 . Subseqüentemente, as células foram lisadas e a concentração cAMP foi medida usando um kit comercial baseado em
20 fluorescência, de acordo com o fabricante (HitHunter cAMP, Discover X).

A concentração do composto de teste para induzir um efeito máximo médio (isto é, EC_{50}), assim como a eficácia em comparação com 0,15 nM de somatostatina-14,
25 foram determinados a partir de gráficos de concentração versus fluorescência (unidades arbitrárias). Para a determinação de antagonismo potencial, 0,15 nM de somatostatina-14 foi aplicado junto com os compostos de teste e a concentração dos compostos de teste para reverter

metade maximamente o efeito de somatostatina-14 (isto é, IC₅₀) foram deduzidos dos gráficos concentração versus fluorescência.

Os compostos da presente invenção exibem valores K_i de 0,1 nM a 10 µM, de preferência, valores K_i de 1 nM a 500 nM e, mais preferivelmente, 0,1 nM a 100 nM para receptor de somatostatina humana subtipo 5. A tabela a seguir mostra os valores medidos para compostos selecionados da presente invenção.

	SSTR5 K _i (nmol/l)
Exemplo 8	490
Exemplo 137	6,4
Exemplo 161	31

Os compostos de fórmula I e seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e ésteres podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para administração enteral, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, peroralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa

versada na técnica trazendo os compostos descritos de fórmula I e seus aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para uma forma de administração galênica junto com materiais portadores adequados sólidos ou líquidos, 5 terapeuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os materiais carreadores adequados não são apenas materiais carreadores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido 10 de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou seus sais, podem ser usados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas duras de gelatina. Os materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos 15 vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (dependendo da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador é necessário no caso de cápsulas de gelatina macias). Os materiais carreadores adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, 20 sucrose, açúcar invertido e similares. Os materiais carreadores adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras 25 e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores adequados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas,

álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, conservantes, agentes de molhamento e emulsificantes, agentes de melhoramento de consistência, agentes de melhoramento de sabor, sais para variar a pressão osmótica, substâncias tampão, solubilizantes, corantes e agentes de máscara e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

10 A dosagem dos compostos de fórmula I pode variar dentro de amplos limites, dependendo da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente e do modo de administração e, com certeza, será adaptado às necessidades individuais em cada caso particular. Para
15 pacientes adultos, uma dosagem diária de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, especialmente cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, entra em consideração. Dependendo da dosagem, é conveniente administrar a dosagem diária em diversas unidades de dosagem.

20 As preparações farmacêuticas contêm, convenientemente, cerca de 0,1 a 500 mg, de preferência, 0,5 a 100 mg, de um composto de fórmula I.

A presente invenção será adicionalmente explicada por referência aos seguintes exemplos ilustrativos. No
25 entanto, eles não se destinam a limitar, de qualquer maneira, seu escopo.

ExemplosAbreviações:

Ar = argônio, BOC = terc-butiloxicarbonil, DMAc =
 dimetilacetamida, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO =
 5 dimetil sulfóxido, EI = Impacto de elétron (ionização), ESI
 = ionização por spray de elétron, HPLC = cromatografia
 líquida de alto desempenho, Hyflo Super Cel® = auxiliar de
 filtração (Fluka), ISN = spray de íon negativo (modo), ISP
 = spray de íon positivo (modo), NMP = N-metilpirrolidona,
 10 NMR = ressonância magnética nuclear, MPLC = cromatografia
 líquida com pressão média, M/S = espectro de massa, P =
 grupo de proteção, R = qualquer grupo, rt = temperatura
 ambiente, THF = tetraidrofurano, THP = tetraidropiranol, X
 = halogênio, Y = qualquer grupo que inclua heteroátomos e
 15 haletos.

Exemplo 1

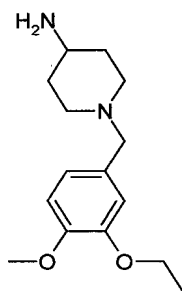
4-amino-2-[1-(etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-
 ilamina]pirimidina-5-carbonitrila

Etapa 1: Éster terc-butil de ácido [1-(3-etóxi-4-metóxi-
 20 benzil)-piperidina-4-il]-carbâmico

Uma mistura de éster terc-butil de ácido
 piperidina-4-il-carbâmico (10,0g, 50,0 mmol, 1,0 equiv;
 disponível comercialmente), 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído
 (10,8 g, 60,0 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) e
 25 ácido acético (11,4 mL, 200,0 mmol, 4,0 equiv) em etanol
 (40 mL) foi aquecida por irradiação por microonda a 100°C
 por 5 minutos. Boroidreto de sódio ciano (6,27 g, 100,0
 mmol, 2,0 equiv), dissolvido em etanol (20 mL), foi
 adicionada e a mistura de reação foi aquecida por

irradiação por microondas até 100°C por um período de tempo adicional de 5 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto de reação cru extraído de uma solução de 1 M NaOH (200 mL) com acetato de etil (3 x 100 mL). As
5 fases orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o material cru foi purificado com cromatografia líquida em sílica eluindo com acetato de etil de modo a dar 9,71 g (53%) do composto título como um sólido branco. M/S(ISP):
10 365,3[M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-ilamina
(Intermediário A1)



Uma solução de éster terc-butil de ácido [1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-il] (9,71 g, 26,64 mmol)
15 em etanol (50 mL) e 4 M HCl em dioxano (75 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O ácido clorídrico foi removido sob pressão reduzida e o produto de reação cru foi extraído de uma solução de 1 M NaOH (200 mL) com acetato de etil (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram
20 secas em MgSO₄ e concentradas por evaporação sob pressão reduzida dando 4,69g (89%) do composto título como um sólido branco. O material cru foi usado diretamente na

etapa de reação seguinte sem purificação adicional. M/S (ISP): 265,0 [M+H]⁺.

Etapa 3 (Método A):

A uma solução de 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-
 5 piperidina-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv;
 intermediário A1) em DMF seco (1,5 mL) sob Ar foi
 adicionado hidreto de sódio (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv;
 55% pó fluindo livremente, umedecido com óleo) e a mistura
 de reação foi agitada a temperatura ambiente. Após 2 horas,
 10 4-amina-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrila (15,5 mg, 0,10
 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) foi adicionado
 e a mistura foi aquecida por irradiação por microonda até
 140°C por 1 hora. A remoção do solvente sob pressão
 reduzida e purificação por HPLC preparativo em fase reversa
 15 eluindo com um gradiente de acetonitrila/água forneceu 19,7
 mg (34%) do composto título. M/S(ISP): 383,4 [M+H]⁺.

Exemplo 2

[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-il]-(5,5,7,7-
tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina-2-il)-amina
 20 Etapa 1: 4-dimetilaminometileno-2,2,5,5-tetrametil-diidro-
furano-3-ona

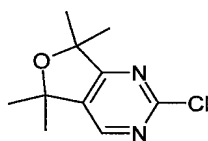
Uma mistura de 2,2,5,5-tetrametil-diidro-furan-3-
 ona (2,84 g, 20,0 mmol, 1,0 equiv; disponível
 comercialmente) e terc-butóxi-bis(dimetilamina)metano (3.65
 25 g, 20,9 mmol, 1,05 equiv, disponível comercialmente) foi
 aquecida até 60°C por 24 horas (em analogia a um
 procedimento descrito em H.H. Wasserman e J.L. Ives *J. Am.*
Chem. Soc. 1976, 98, 7868-7869). O resíduo foi purificado
 por cromatografia de coluna instantânea em sílica eluindo

com dietil éter para fornecer 3,3 g (84% de rendimento) do composto de título. M/S(EI): 197[M]⁺.

Etapa 2: 5,5,7,7-Tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina-2-ilamina

5 A uma solução de 4-dimetilaminametileno-2,2,5,5-tetrametil-diidro-furan-3-ona (1,97 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) e acetato de guanidina (1,19 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) em etanol (40 mL) foi adicionado metilato de sódio (0,54 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) e a mistura de reação foi
10 aquecida até 100°C por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto de reação foi purificado por cristalização a partir de uma mistura quente de heptano/acetato de etil para dar 1,3 g (67% de rendimento) do composto título. MS(EI): 193 [M]⁺.

15 Etapa 3: 2-cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina (Intermediário B1)



A uma solução de 5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina-2-ilamina (38,6 g, 200,0 mmol, 1,0 equiv) em diclorometano (80 mL) e 37% HCl (HCl (70 mL) a
20 0°C, foi adicionado cloreto de zinco (II) (46,3 g, 340,0 mmol, 1,7 equiv) em partes dentro de 30 minutos. Após a adição ser completada, nitreto de sódio (23,5 g, 340,0 mmol, 1,7 equiv) foi adicionado lentamente em 3 horas, mantendo a temperatura da reação abaixo de 5°C. Após agitar
25 por um período de tempo adicional de 1 hora, a mistura da

reação foi despejada sobre gelo e então extraída com diclorometano (3 x 200 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de carbonato de sódio (2 x 100 mL), seca em MgSO₄ e concentrada por evaporação sob pressão reduzida. O produto de reação foi dissolvido em dietil éter (200 mL), filtrado e o solvente orgânico foi removido por evaporação sob pressão reduzida dando 33,2 g (78%) do composto de título. MS(EI): 213[M]⁺.

Etapa 4 (Método B):

A uma solução de 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; intermediário A1) em DMF seco (1,5 mL) foi adicionado nitreto de sódio (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; 55% pó fluído livre umedecido com óleo) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente sob Ar. Após 2 horas, 2-cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina (15,5 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado a mistura foi aquecida até 120°C por 48 horas. A remoção do solvente sob pressão reduzida e a purificação por HPLC em fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrila/água forneceu 8,5 mg (12%) do composto título. MS(ISP): 441,5 [M+H]⁺.

Exemplo 3

Ester de metil de ácido 6-(2,4-dicloro-fenóxi)-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-ilamina]pirimidina-4-carboxílico

Etapa 1: éster de metil de ácido 2-cloro-6-(2,4-dicloro-fenóxi)-pirimidina-4-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia aos exemplos descritos em WO 01/85700 A2 (Janssen Pharmaceutica) a partir de éster de metil de ácido 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxílico (disponível comercialmente) e 2,4-dicloro-fenol em 90% de rendimento. MS(ISP): 335,0 [M+H]⁺

Etapa 2 (Método C)

Uma solução de éster de metil de ácido 2-cloro-6-(2,4-dicloro-fenóxi)-pirimidina-4-carboxílico (50,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) e 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidina-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv, intermediário A1) em DMAc (2 mL) foi aquecida por irradiação de microonda até 180°C por 15 min. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC em fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrila/água forneceu 15,0 mg (15%) do composto título. MS(ISP): 561,2 [M+H]⁺.

Exemplo 4

1-(3-Etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina

Etapa 1: 2-Cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina [CAS RN 83726-75-4]

O composto do título foi preparado de acordo com D. B. Harden, M. J. Mokrosz e L. Strekowski *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4137-4140.

Etapa 2 (Método D)

Uma solução de 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina (29,5 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) e 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário A1) em DMAc (2 mL) foi aquecida por

irradiação com microondas a 220°C durante 30 min. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 11,5 mg (15%) do composto do
 5 título. MS (ISP): 425,3 [M+H]⁺.

Exemplo 5

[1-(3-Etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina

Etapas 1: 2-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina

10 [CAS RN 851012-56-1]

O composto do título foi preparado de acordo com a US 05/0096 327 A1 (Warner-Lambert Company).

Etapas 2 (Método E)

Uma solução de 2-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina (38,8 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) e 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário A1) em NMP (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 200°C durante 30 min. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 14,9 mg (20%) do composto do
 20 título. MS (ISP): 487,5 [M+H]⁺.

Exemplo 6

7-Cloro-N²-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina

25

Método F:

Uma solução de 2,7-dicloro-quinazolin-4-ilamina (32,1 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg,

0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário A1) em DMAc (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 200°C durante 15 min. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 22,0 mg (28%) do composto do título. MS (ISP): 442,4 [M+H]⁺.

Exemplo 7

(6,7-Dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina

10

Método G:

Uma solução de 2-cloro-6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolina (30,8 mg, 0,10 mmol 1,0 equiv; comercialmente disponível) e 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; intermediário A1) em etileno glicol (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 220°C durante 20 min. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 8,7 mg (16%) do composto do título. MS (ISP): 391,4 [M+H]⁺.

20

Exemplo 8

N²-[1-(3-Etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-6-metil-quinazolina-2,4-diamina

Etapa 1: 2-Cloro-6-metil-quinazolin-4-ilamina

25

[CAS RN 90537-56-7]

O composto do título foi preparado conforme descrito em V. Oakes, H. N. Rydon e K. Undheim *J. Chem. Soc., Abstracts* 1962, 4678-4685.

Etapa 2 (Método H)

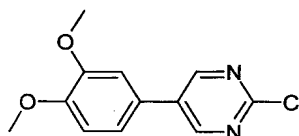
Uma solução de 2-cloro-6-metil-quinazolin-4-ilamina (29,1 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) e 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário A1) em NMP (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 220°C durante 30 min. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 29,7 mg (39%) do composto do título. MS (ISP): 422,5 [M+H]⁺.

Os intermediários pirimidina e quinazolina B2 a B6 foram preparados segundo precedentes da literatura ou conforme descrito abaixo.

Síntese de Intermediários Pirimidina e Quinazolina B2 a B6
para serem usados na Tabela 1 e 2

Intermediário B2

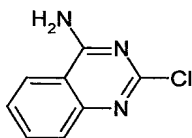
2-Cloro-5-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirimidina [CAS RN 76972-10-6]



O composto do título foi preparado de acordo com Z. Sui, J. Guan, M. J. Macielag, W. Jiang, Y. Qiu, P. Kraft, S. Bhattacharjee, T. M. John, E. Craig, D. Haynes-Johnson e J. Clancy *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 761-765.

Intermediário B3

2-Cloro-quinazolin-4-ilamina [CAS RN 59870-43-8]

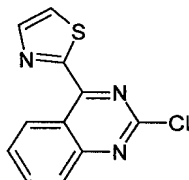


O composto do título foi preparado de acordo com a patente norte-americana nº 3.956.495 (Eli Lilly and Company).

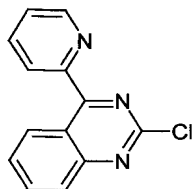
Intermediário B4

5

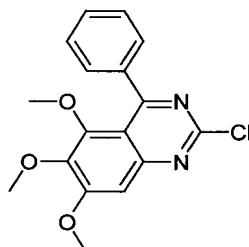
2-Cloro-4-tiazol-2-il-quinazolina



A uma solução a 0,5 M de brometo de 2-tiazolil zinco em THF (12,1 mL, 6,03 mmol, 1,2 equiv; comercialmente disponível na Aldrich) sob Ar, adicionou-se 2,4-dicloroquinazolina (1,0 g, 5,02 mmol, 1,0 equiv) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (232,2 mg, 0,20 mmol, 0,04 equiv), e a mistura de reação foi aquecida por irradiação com microondas a 110°C. Após 30 min, mais brometo de 2-tiazolil zinco em THF (12,1 mL, 6,03 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 110°C durante mais 30 min. A mistura de reação bruta foi concentrada por evaporação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,36 g (29%) do composto do título. MS (ISP): 248,3 [M+H]⁺.

Intermediário B52-Cloro-4-piridin-2-il-quinazolina [CAS RN 858235-91-3]

O composto do título foi preparado conforme descrito em WO 05/09 9711 A1 (Icagen Inc. e Astellas Pharma Inc.).

Intermediário B62-Cloro-5,6,7-trimetóxi-4-fenil-quinazolinaEtapa 1: 1-Benzoil-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-uréia

Uma mistura de benzamida (0,5 g, 4,13 mmol, 1,0 equiv) e 5-isocianato-1,2,3-trimetóxi-benzeno (1,30 g, 6,19 mmol, 1,5 equiv; comercialmente disponível) foi aquecida por irradiação com microondas a 140°C durante 30 min. A recristalização em etanol forneceu 1,04 g (76%) do composto do título. MS (ISP): 331,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: 5,6,7-Trimetóxi-4-fenil-quinazolin-2-ol

Uma mistura de 1-benzoil-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-uréia (0,9 g, 2,72 mmol, 1,0 equiv) e ácido polifosfórico (7,6 g, 2,79 g/mmol) foi aquecida por

irradiação com microondas a 120°C durante 20 min. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com acetato de etila, e por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,21 g (25%) do composto do título. MS (ISP): 313,4 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Uma solução de 5,6,7-trimetóxi-4-fenil-quinazolin-2-ol (0,21 g, 0,67 mmol, 1,0 equiv) em oxicloreto de fósforo (25,0 mL, 41,9 g, 273,1 mmol, 407,6 equiv) foi aquecida a 110°C durante 1,5 h. A mistura de reação foi vertida em gelo, o pH foi ajustado em 9 pela adição de uma solução a 1 M de NaOH, e a solução foi extraída com acetato de etila (3×10 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo 25,0 mg (11%) do composto do título, que foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional. MS (ISP): 331,3 [M+H]⁺.

Exemplos 9 a 17

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 1/etapa 3 (Método A), exemplo 2/etapa 4 (Método B), exemplo 3/etapa 2 (Método C), exemplo 4/etapa 2 (Método D) e exemplo 5/etapa 2 (Método E), derivados de pirimidina e quinazolina adicionais foram sintetizados a partir 1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e o respectivo intermediário pirimidina e quinazolina conforme indicado na Tabela 1. Os resultados

estão compilados na Tabela 1 e compreendem o exemplo 9 ao exemplo 17.

Tabela 1

Nº	PM	Nome do Composto	Preparação	Materiais de Partida	ISP [M+H] ⁺ encon- trado
9	478,59	[5-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Método A	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-5-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirimidina (intermediário B2)	479,5
10	384,52	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-propil-pirimidin-2-il)-amina	Método B	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-5-propil-pirimidina (comercialmente disponível)	385,3
11	421,34	(5-bromo-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Método B	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 5-bromo-2-cloro-pirimidina (comercialmente disponível)	421,1
12	402,49	(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Método A	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-4,6-dimetóxi-pirimidina (comercialmente disponível)	403,4
13	407,52	N ² -[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina	Método D	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-quinazolin-4-ilamina (intermediário B3)	408,4
14	475,61	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-tiazol-2-il-quinazolin-2-il)-amina	Método E	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-4-tiazol-2-il-quinazolina (intermediário B4)	476,7

Nº	PM	Nome do Composto	Preparação	Materiais de Partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
15	469,59	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-piridin-2-il-quinazolin-2-il)-amina	Método B	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-4-piridin-2-il-quinazolina (intermediário B5)	470,5
16	558,68	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,6,7-trimetóxi-4-fenil-quinazolin-2-il)-amina	Método E	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-5,6,7-trimetóxi-4-fenil-quinazolina (intermediário B6)	559,5
17	403,49	(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Método C	1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazina (comercialmente disponível)	404,5

Exemplo 18

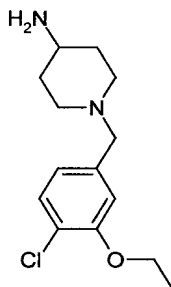
4-Amino-2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
pirimidina-5-carbonitrila

Etapa 1: éster tert-butílico de ácido [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-carbâmico

Uma mistura de éster tert-butílico de ácido piperidin-4-il-carbâmico (5,0 g, 25,0 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível), 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (5,54 g, 30,0 mmol, 1,2 equiv; intermediário D3, vide 10 infra) e ácido acético (5,7 mL, 100,0 mmol, 4,0 equiv) em etanol (25 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 100°C durante 5 min. Ciano boroidreto de sódio (3,14 g, 50,0 mmol, 2,0 equiv), dissolvido em etanol (10 mL), foi

adicionado, e a mistura de reação foi aquecida por irradiação com microondas a 100°C durante um período de tempo adicional de 10 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto de reação bruto foi extraído de uma solução de NaOH a 1 M (100 mL) com acetato de etila (3×100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 3,91 g (42%) do composto do título. MS (ISP): 369,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(4-Cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina
(Intermediário A2)



Uma solução de éster tert-butílico de ácido [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-carbâmico (0,78 g, 2,12 mmol) em etanol (10 mL) e HCl a 4 M (15 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O ácido clorídrico foi removido sob pressão reduzida, e o produto de reação bruto foi extraído de uma solução de NaOH a 1 M (50 mL) com acetato de etila (3×50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e concentradas por evaporação sob

pressão reduzida, fornecendo 0,32 g (57%) de um sólido branco. O material bruto foi usado diretamente na etapa de reação seguinte sem purificação adicional. MS (ISP): 269,0 $[M+H]^+$.

5

Etapa 3 (Método I)

A uma solução de 1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (40,3 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv; intermediário A2) em DMF seco (1,5 mL) sob Ar, adicionou-se hidreto de sódio (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv; pó de livre escoamento a 55% umedecido com óleo), e a mistura de reação foi agitada à TA. Após 2 h, 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrila (19,3 mg, 0,125 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) foi adicionada, e a mistura foi aquecida por irradiação com microondas a 140°C durante 1 h. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 17,1 mg (35%) do composto do título. MS (ISP): 387,3 $[M+H]^+$.

15

Exemplo 19

[1-(4-Cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina

20

Método J:

Uma solução de 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina (49,2 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv; exemplo 4/etapa 1) e 1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (80,6 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv; intermediário A2) em DMAc (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 220°C durante 1 h. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um

25

gradiente de acetonitrila/água forneceram 14,3 mg (13%) do composto do título. MS (ISP): 429,5 [M+H]⁺.

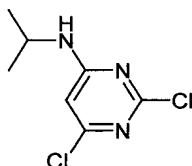
Síntese de Intermediários Pirimidina e Quinazolina B7 e B8
para serem usados na Tabela 2

5

Intermediário B7

(2,6-Dicloro-pirimidin-4-il)-isopropil-amina

[CAS RN 30297-43-9]

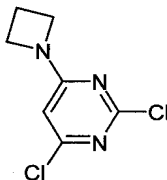


O composto do título foi preparado de acordo com DE 2006 145 A1 (Sandoz A G).

10

Intermediário B8

4-Azetidin-1-il-2,6-dicloro-pirimidina [CAS RN 202467-33-2]



O composto do título foi preparado de acordo com EP 0815 861 A1 (F. Hoffmann-La Roche A G).

Exemplos 20 a 26

15

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 2/etapa 4 (Método B), exemplo 18/etapa 3 (Método I) e exemplo 19 (Método J) derivados de pirimidina e quinazolina adicionais foram sintetizados a partir 1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e o respectivo intermediário pirimidina e quinazolina

20

conforme indicado na Tabela 2. Os resultados estão compilados na Tabela 2 e compreendem o exemplo 20 ao exemplo 26.

TABELA 2

Nº	PM	Nome do Composto	Preparação	Materiais de Partida	ISP [M+H] ⁺ encon- trado
20	374,92	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Método I	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (comercialmente disponível)	375,3
21	418,93	éster metílico de ácido 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-pirimidina-4-carboxílico	Método B	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e éster metílico de ácido 2-cloro-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (comercialmente disponível)	419,4
22	445,01	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	Método B	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina (intermediário B1)	445,3
23	438,40	6-cloro-N ² -[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-N ⁴ -isopropil-pirimidina-2,4-diamina	Método B	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (intermediário B7)	438,3
24	436,39	(4-azetidin-1-il-6-cloro-pirimidin-2-il)-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Método B	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 4-azetidin-1-il-2,6-dicloro-pirimidina (intermediário B8)	436,3

Nº	PM	Nome do Composto	Preparação	Materiais de Partida	ISP [M+H] ⁺ encon- trado
25	411,94	N ² -[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina	Método B	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-quinazolin-4-ilamina (intermediário B3)	412,4
26	412,92	2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-quinazolin-4-ol	Método J	1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-quinazolin-4-ol (comercialmente disponível)	413,3

Exemplo 27

[1-(3-Etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina

Etapa 1: éster etílico de ácido 4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

5

Uma mistura de 2-cloro-5-etilpirimidina (5,0 g, 35,1 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível), 4-amino-1-piperidina carboxilato de etila (7,2 g, 42,1 mmol, 1,2 equiv) e trietilamina (5,3 g, 52,7 mmol, 1,5 equiv) em etileno glicol (60 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 200°C durante 15 min. À mistura de reação bruta, adicionou-se água (120 mL), e a solução foi extraída com diclorometano (3×20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e uma solução sat. de cloreto de sódio (20 mL), secadas sobre MgSO₄ e evaporadas sob pressão reduzida, para fornecer um óleo âmbar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com heptano/acetato de etila (1:1)

10

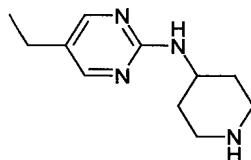
15

seguido por recristalização em heptano (200 mL), para fornecer 4,53 g (46%) do composto do título como um sólido branco. MS (ISP): 279,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina

5

(Intermediário C1)



Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (4,53 g, 16,3 mmol) em HBr a 48% em água (45 mL) e ácido acético (45 mL) foi aquecida a 100°C. Após 4 h, os solventes foram
10 removidos sob pressão reduzida, e o produto de reação bruto foi extraído de uma solução de NaOH a 1 M (200 mL) com acetato de etila (3×100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e concentradas por evaporação sob pressão reduzida para fornecer 3,1 g (92%) do composto do
15 título, que foi usado diretamente na etapa consecutiva. MS (ISP): 207,1 $[M+H]^+$.

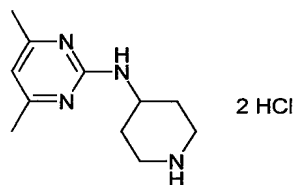
Etapa 3:

A uma solução de (5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (30,9 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv;
20 intermediário C1) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (32,4 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; comercialmente disponível) em etanol (2 mL), adicionou-se ácido acético (27,0 mg, 0,45 mmol, 3,0 equiv), e a mistura foi agitada a 55°C. Após 1 h, ciano boroidreto de sódio (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equiv),
25 dissolvido em etanol (0,5 mL), foi adicionado, e a mistura

foi agitada a 55°C durante uma noite. A remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC preparatória em fase reversa eluindo-se com um gradiente de acetonitrila/água forneceram 21,0 mg (38%) do composto do
 5 título. MS (ESI): 371,5 [M+H]⁺.

Os intermediários pirimidina, quinazolina, pteridina e triazina piperidina C2 a C25 foram preparados segundo precedentes da literatura ou conforme descrito abaixo.

10 Síntese de Intermediários Pirimidina, Quinazolina, Pteridina e Triazina Piperidina C2 a C25 para serem usados na Tabela 3
Intermediário C2
Dicloridrato de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina



15 Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (1,50 g, 10,52 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível), éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (2,53 g, 12,62 mmol, 1,2 equiv; comercialmente
 20 disponível) e N-etil diisopropilamina (2,15 mL, 1,63 g, 12,62 mmol, 1,2 equiv) em acetonitrila (8 mL) e DMAc (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 160°C durante 1 h e, então, a 180°C durante 30 min. A mistura de reação

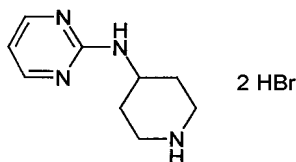
foi concentrada sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 1,47 g (46%) do composto do título. MS (ISP): 307,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

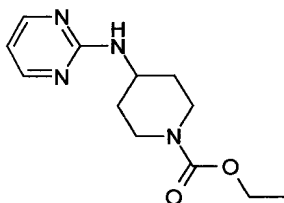
Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,47 g, 4,80 mmol) em etanol (20 mL) e HCl a 4 M em dioxano (40 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 207,3 $[M+H]^+$.

Intermediário C3

Dibromidrato de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina



Etapa 1: éster etílico de ácido 4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico



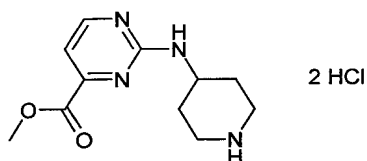
Uma mistura de 2-cloro-pirimidina (2,00 g, 17,46 mmol, 1,0 equiv), éster etílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,61 g, 20,95 mmol, 1,2 equiv) e brometo de cobre (I) (0,25 g, 1,75 mmol, 0,1 equiv) em DMAc anidro (5 mL) e trietilamina (5 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 200°C durante 20 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3×50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de diclorometano (+1% de trietilamina)/metanol, fornecendo 1,07 g (25%) do composto do título. MS (ISP): 251,4 [M+H]⁺.

15 Etapa 2:

Uma solução de éster etílico de ácido 4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,07 g, 4,28 mmol) em HBr a 48% em água (60 mL) foi aquecida ao refluxo durante 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dibromidrato. MS (ISP): 179,3 [M+H]⁺.

Intermediário C4

25 Dicloridrato de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico



Etapa 1: éster metílico de ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico [CAS RN 149849-94-5]

A uma solução de éster metílico de ácido 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxílico (2,0 g, 9,66 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Peakdale Molecular, UK) em etanol (50 mL), adicionou-se paládio sobre carvão ativado a 5% (0,10 g, 0,048 mmol, 0,5 equiv), e o recipiente de reação foi enchido com hidrogênio (2,5 bar). Depois de agitar à TA durante 18 h, a mistura de reação foi filtrada sobre Celite, concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,19 g (11%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,97 (s, 3H), 7,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52,67, 118,22, 156,45, 160,62, 161,18, 162,31. MS (ISP): 172,5 [M+H]⁺.

Etapa 2: éster metílico de ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico

Uma mistura de éster metílico de ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico (0,62 g, 3,59 mmol, 1,0 equiv), éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,86 g, 4,31 mmol, 1,2 equiv; comercialmente disponível) e N-etil diisopropilamina (0,73 mL, 0,56 g, 4,31 mmol, 1,2 equiv) em acetonitrila (60 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 110°C. Depois de agitar durante 40 min, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,48 g (34%) do composto do título. MS (ISP): 337,5 [M+H]⁺.

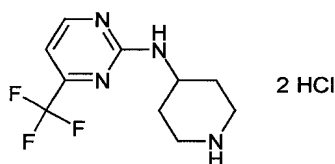
5

Etapa 3:

Uma solução de éster metílico de ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (0,48 g, 1,43 mmol) em etanol (10 mL) e HCl a 4 M em dioxano (10 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente
10 foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 237,4 [M+H]⁺.

Intermediário C5

15 Dicloridrato de piperidin-4-il-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina
20 (2,15 g, 11,78 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,07 g, 15,31 mmol, 1,3 equiv; comercialmente disponível) em DMF anidro (15 mL) e trietilamina (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 3 h. A fase orgânica foi
25 concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído

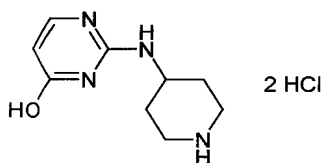
com diclorometano (3×50 mL) de uma solução sat. de bicarbonato de sódio (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , e o produto foi purificado com cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com heptano/acetato de etila (5:1 +1% de trietilamina), fornecendo 3,47 g (85%) do composto do título. MS (ISP): 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (3,47 g, 10,02 mmol) em etanol (50 mL) e HCl a 4 M em dioxano (75 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 247,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário C6

Dicloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol



Etapa 1: éster etílico de ácido 4-(4-metóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4-metóxi-pirimidina (3,64 g, 25,21 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster etílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (4,34 g, 25,21 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) em NMP anidro (32 mL) foi aquecida por irradiação com

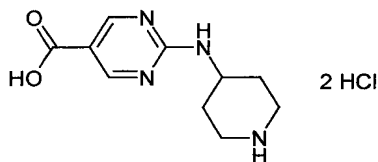
microondas a 200°C durante 15 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3×50 mL) de uma solução de NaOH a 1 M (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre
 5 MgSO₄ e o produto foi purificado com cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com heptano/acetato de etila (1:1), fornecendo 2,93 g (42%) do composto do título. MS (ISP): 281,3 [M+H]⁺.

Etapa 2:

10 Uma solução de éster etílico de ácido 4-(4-metóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,5 g, 5,35 mmol) em etanol (50 mL) e HCl conc. (75 mL) foi aquecida ao refluxo durante 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa
 15 consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 194,9 [M+H]⁺.

Intermediário C7

Dicloridrato de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-
 20 carboxílico



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(5-bromo-pirimidin-
2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,67 g, 8,63 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster
 25 tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico

(2,08 g, 10,36 mmol, 1,2 equiv; comercialmente disponível) em acetonitrila (10 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 120°C durante 40 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 1,48 g (48%) do composto do título. MS (ISP): 357,3 [M+H]⁺.
Etapa 2: éster tert-butílico de ácido 4-(5-ciano-pirimidin-

10 2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster tert-butílico de ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,00 g, 2,80 mmol, 1,0 equiv), cianeto de cobre (I) (0,38 g, 4,20 mmol, 1,5 equiv), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,58 g, 0,56 mmol, 0,2 equiv) e 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0,31 g, 0,56 mmol, 0,2 equiv) em DMAc (8 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 180°C durante 30 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,20 g (23%) do composto do título. MS (ISP): 304,4 [M+H]⁺.

25 ilamino)-pirimidina-5-carboxílico

A uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(5-ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,66 mmol, 1,0 equiv) em etanol (3 mL), adicionou-se uma solução de NaOH a 1 M (3,3 mL, 3,29 mmol, 5,0 equiv), e a

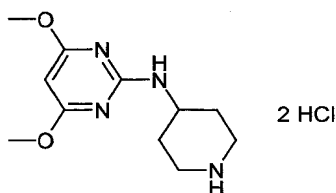
mistura de reação foi aquecida por irradiação com microondas a 120°C durante 1 h. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC
 5 (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de diclorometano/metanol, fornecendo 0,18 g (87%) do composto do título. MS (ISP): 323,4 [M+H]⁺.

Etapa 4

Uma solução de ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico (0,18 g, 0,56 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 4 M em dioxano (10 mL) foi
 10 agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma
 15 desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 223,3 [M+H]⁺.

Intermediário C8

Dicloridrato de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina



20 Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4,6-dimetóxi-pirimidina (3,35 g, 19,19 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-

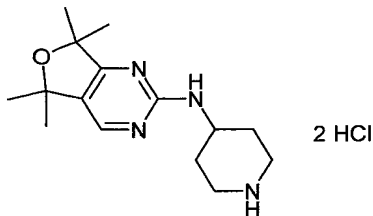
carboxílico (5,0 g, 24,94 mmol, 1,3 equiv; comercialmente disponível) em DMF anidro (100 mL) foi aquecida a 100°C durante 48 h. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3×50 mL) de uma solução de NaOH a 1 M (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 1,97 g (30%) do composto do título. MS (ISP): 339,3 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,97 g, 5,82 mmol) em etanol (50 mL) e HCl a 4 M em dioxano (75 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 239,1 [M+H]⁺.

Intermediário C9

Dicloridrato de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il amino)-piperidina-1-carboxílico

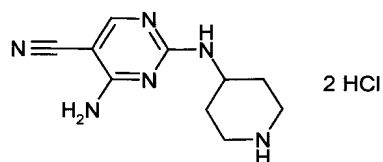
Uma mistura de 2-cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidina (1,60 g, 7,52 mmol, 1,0 equiv; intermediário B1) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,81 g, 9,03 mmol, 1,2 equiv; comercialmente disponível) em DMF anidro (6 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 150°C durante 30 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila (10:1)→acetato de etila, fornecendo 1,26 g (45%) do composto do título. MS (ISP): 377,4 [M+H]⁺.

15 Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il amino)-piperidina-1-carboxílico (1,23 g, 3,27 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 277,3 [M+H]⁺.

Intermediário C10

25 Dicloridrato de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(4-amino-5-ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

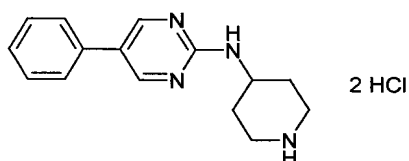
Uma mistura de 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrila (2,0 g, 12,94 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,1 g, 15,53 mmol, 1,2 equiv; comercialmente disponível) em DMF anidro (20 mL) foi aquecida a 60°C durante 4 h. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por cristalização em acetato de etila, fornecendo 3,02 g (74%) do composto do título. MS (ISN): 317,1 [M-H]⁻.

Etapa 2:

A uma suspensão de éster tert-butílico de ácido 4-(4-amino-5-ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (3,02 g, 9,49 mmol) em dioxano (10 mL) e THF (10 mL), adicionou-se HCl a 4 M em dioxano (50 mL), e a mistura de reação foi agitada à TA por 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 219,1 [M+H]⁺.

Intermediário C11

Dicloridrato de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

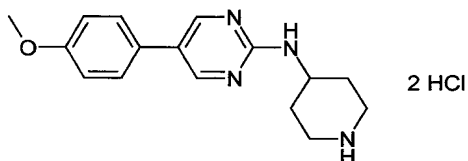
Uma mistura de 2-cloro-5-fenil-pirimidina (1,2 g, 6,29 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Acme Bioscience Inc., USA), éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (2,52 g, 12,59 mmol, 2,0 equiv; comercialmente disponível) e trietilamina (1,75 mL, 1,27 g, 12,59 mmol, 2,0 equiv) em acetonitrila anidra (5 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 150°C durante 30 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 1,06 g (48%) do composto do título. MS (ISP): 355,5 [M+H]⁺.

Etapa 2:

A uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,06 g, 3,00 mmol) em etanol (10 mL), adicionou-se HCl a 4 M em dioxano (10 mL), e a mistura de reação foi agitada à TA por 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 255,6 [M+H]⁺.

Intermediário C12

Dicloridrato de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-
piperidin-4-il-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-metóxi-
fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (4,0 g, 20,0 mmol, 1,3 equiv; comercialmente disponível) em DMF seco (100 mL) sob Ar, adicionou-se hidreto de sódio (1,01 g, 23,1 mmol, 1,5 equiv; pó de livre escoamento a 55% umedecido com óleo), e a mistura de reação foi agitada à TA. Após 2 h, adicionou-se 2-cloro-5-(4-metóxi-fenil)-pirimidina (3,39 g, 15,4 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Peakdale Molecular, UK), e a mistura foi agitada à TA durante 48 h.

O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto de reação bruto foi extraído de uma solução de NaOH a 1 M (100 mL) com acetato de etila (3×100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, para fornecer 0,55 g (9%) do composto do título.

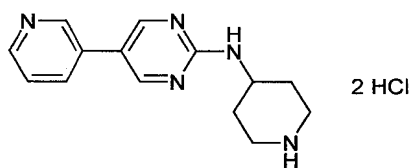
MS (ISP): 385,4 [M+H]⁺.

Etapa 2:

A uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,55 g, 1,43 mmol) em etanol (10 mL),
 5 adicionou-se HCl a 4 M em dioxano (10 mL), e a mistura de reação foi agitada à TA por 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato.
 10 MS (ISP): 285,5 [M+H]⁺.

Intermediário C13

Dicloridrato de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (3,0 g, 15,51 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,42 g, 17,06 mmol, 1,1 equiv; comercialmente disponível) em DMAc (50 mL), adicionou-se K₂CO₃ anidro (5,36 g, 38,78 mmol, 2,5 equiv) e a mistura de reação foi agitada à TA por 18 h. A mistura de reação foi aquecida durante um período de tempo adicional de 2 h a 60°C e, então, extraída com acetato de etila (3×100 mL), e as fases
 25 orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. de

cloreto de sódio (2×50 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 2,22 g (40%) do composto do título. MS (ISP): 357,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: éster tert-butílico de ácido 4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

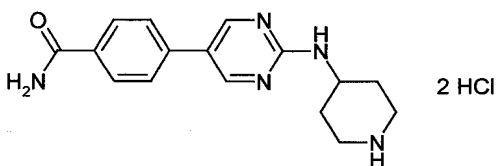
10 A uma solução desgaseificada de éster tert-butílico de ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,87 g, 2,44 mmol, 1,0 equiv) em dimetóxietano (10 mL), adicionou-se ácido piridil-3-borônico (0,60 g, 4,87 mmol, 2,0 equiv; comercialmente
15 disponível), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (84,6 mg, 0,07 mmol, 0,03 equiv) e uma solução aquosa de carbonato de sódio a 2 M (5,6 mL), e a mistura de reação foi aquecida por irradiação com microondas sob Ar a 130°C durante 30 min. A mistura de reação bruta foi extraída com
20 acetato de etila (3×50 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. de cloreto de sódio (2×50 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de
25 sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de diclorometano/metanol, fornecendo 0,68 g (76%) do composto do título. MS (ISP): 356,3 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,68 g, 1,91 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (40 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 256,5 [M+H]⁺.

Intermediário C14

Dicloridrato de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-carbamoyl-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução desgaseificada de éster tert-butílico de ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,0 g, 2,80 mmol, 1,0 equiv; intermediário C13/etapa 1) em dimetóxietano (15 mL), adicionou-se 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (1,38 g, 5,60 mmol, 2,0 equiv; comercialmente disponível na CSIRO Molecular Science, Austrália), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (97,0 mg, 0,08 mmol, 0,03 equiv) e uma solução aquosa de carbonato de sódio a 2 M (5,6 mL), e a mistura de reação foi aquecida por irradiação com microondas sob Ar a 130°C durante 30 min. A

mistura de reação bruta foi extraída com acetato de etila (3×50 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. de cloreto de sódio (2×50 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de diclorometano/metanol, fornecendo 0,31 g (28%) do composto do título. MS (ISP): 398,4 [M+H]⁺.

10

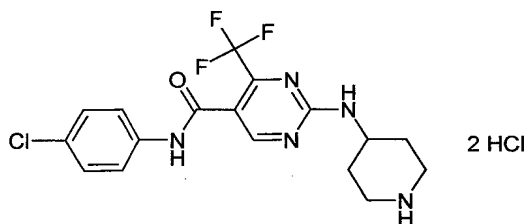
Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-carbamoil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,31 g, 0,78 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (40 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 298,4 [M+H]⁺.

15

Intermediário C15

20 Dicloridrato de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

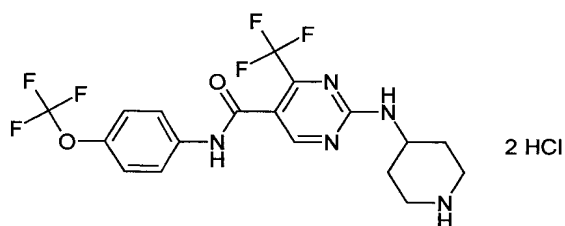
Uma mistura de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (0,8 g, 2,38 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Maybridge, UK), éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,72 g, 3,57 mmol, 1,5 equiv; comercialmente disponível) e trietilamina (0,49 mL, 0,36 g, 3,57 mmol, 1,5 equiv) em DMAc anidro (2 mL) e acetonitrila (9 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 120°C durante 20 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 1,0 g (84%) do composto do título. MS (ISP): 500,3 [M+H]⁺.

15 Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,0 g, 2,00 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 400,1 [M+H]⁺.

Intermediário C16

25 Dicloridrato de (4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-[5-(4-trifluorometóxi-fenilcarbamoyl)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de (4-trifluorometóxi-fenil)-amida de
 5 ácido 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico
 (0,8 g, 2,07 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na
 Maybridge, UK), éster tert-butílico de ácido 4-amino-
 piperidina-1-carboxílico (0,62 g, 3,11 mmol, 1,5 equiv;
 comercialmente disponível) e trietilamina (0,43 mL, 0,32 g,
 10 3,11 mmol, 1,5 equiv) em DMAc anidro (2 mL) e acetonitrila
 (9 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 120°C
 durante 20 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão
 reduzida, e o material bruto foi purificado por
 cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC
 15 (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um
 gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,92 g
 (81%) do composto do título. MS (ISP): 550,2 [M+H]⁺.

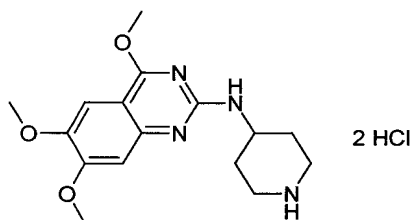
Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-[5-
 20 (4-trifluorometóxi-fenilcarbamoyl)-4-trifluorometil-pirimi-
 din-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,92 g, 1,67 mmol)
 em HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2
 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o
 produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem

purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 450,3 [M+H]⁺.

Intermediário C17

5 Dicloridrato de piperidin-4-il-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina



Etapa 1: 2-Cloro-4,6,7-trimetóxi-quinazolina

[CAS RN 20197-85-7]

O composto do título foi preparado conforme descrito em H.-J. Hess, T. H. Cronin e A. Scriabine *J. Med. Chem.* 1968, 11, 130-136.

Etapa 2: éster tert-butílico de ácido 4-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4,6,7-trimetóxi-quinazolina (0,8 g, 3,14 mmol, 1,0 equiv) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,26 g, 6,28 mmol, 2,0 equiv; comercialmente disponível) em NMP anidro (8 mL) e trietilamina (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 170°C durante 1 h. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com diclorometano (3×50 mL) de uma solução sat. de bicarbonato de sódio (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, e o produto foi purificado por

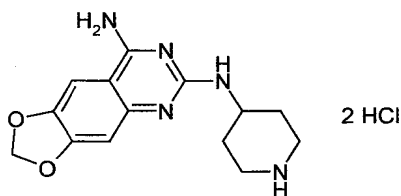
cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com um gradiente de tolueno/acetato de etila (4:1→2:1), fornecendo 0,2 g (15%) do composto do título. MS (ISP): 419,4 [M+H]⁺.

Etapa 3:

5 Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,48 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi
10 usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ESI): 319,4 [M+H]⁺.

Intermediário C18

Dicloridrato de N⁶-piperidin-4-il-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina-6,8-diamina
15



Etapa 1: 6-Cloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-ilamina

[CAS RN 75483-94-2]

O composto do título foi preparado de acordo com EP 0009 465 A1 (Ciba-Geigy AG).

20 Etapa 2: éster tert-butílico de ácido 4-(8-amino-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-6-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 6-cloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-ilamina (0,9 g, 4,02 mmol equiv) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico

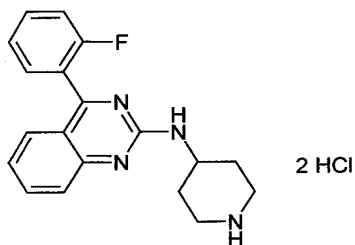
(1,61 g, 8,05 mmol, 2,0 equiv; comercialmente disponível) em NMP anidro (8 mL) e trietilamina (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 170°C durante 1 h. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo
5 foi extraído com diclorometano (3×50 mL) de uma solução sat. de bicarbonato de sódio (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e o produto foi purificado com cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com um gradiente de tolueno/acetato de etila (4:1→2:1),
10 fornecendo 0,6 g (39%) do composto do título. MS (ISP): 388,4 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(8-amino-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-6-ilamino)-piperidina-
15 1-carboxílico (0,6 g, 1,55 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a
20 formação do sal dicloridrato. MS (ESI): 288,4 [M+H]⁺.

Intermediário C19

Dicloridrato de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: 2-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina[CAS RN 851012-56-1]

O composto do título foi preparado de acordo com a US 05/0096 327 A1 (Warner-Lambert Company).

5 Etapa 2: éster tert-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

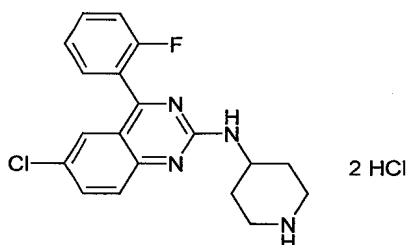
Uma mistura de 2-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina (0,8 g, 3,09 mmol, 1,0 equiv) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,81 g, 10 4,02 mmol, 1,3 equiv; comercialmente disponível) em NMP anidro (8 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 180°C durante 40 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com diclorometano (3×50 mL) de uma solução sat. de bicarbonato de sódio (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram 15 secadas sobre MgSO₄ e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com heptano/acetato de etila (10:1), fornecendo 0,86 g (66%) do composto do título. MS (ISP): 423,3 [M+H]⁺.

20 Etapa 3:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,86 g, 2,04 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente 25 foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 322,9 [M+H]⁺.

Intermediário C20

Dicloridrato de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: 2,6-Dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina

5

[CAS RN 86892-34-4]

O composto do título foi preparado de acordo com FR 2514 765 A1 (Sanofi).

Etapa 2: éster tert-butilico de ácido 4-[6-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

10

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina (0,92 g, 3,14 mmol, 1,0 equiv) e éster tert-butilico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,82 g, 4,08 mmol, 1,3 equiv; comercialmente disponível) em NMP anidro (8 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 180°C durante 40 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com dicloro-
metano (3×50 mL) de uma solução sat. de bicarbonato de sódio (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila (6:1→1:1), fornecendo 0,66 g (66%) do composto do título. MS (ISP): 457,4 [M+H]⁺.

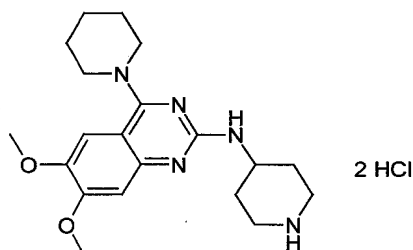
20

Etapa 3:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,66 g, 1,44 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 356,9 [M+H]⁺.

Intermediário C21

Dicloridrato de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolina (3,08 g, 10,00 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Specs Research Laboratory, Holanda), éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (2,00 g, 10,00 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,25 g, 0,40 mmol, 0,04 equiv), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,21 g, 0,20 mmol,

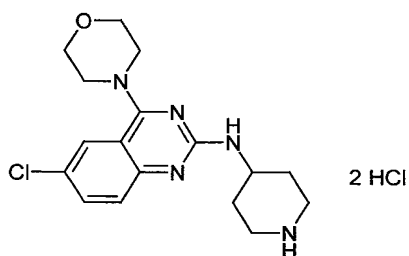
0,02 equiv) e KO_tert-Bu (1,35 g, 12,01 mmol, 1,2 equiv) em tolueno (10 mL) foi aquecida sob Ar por irradiação com microondas a 120°C durante 2 h. A mistura de reação bruta foi filtrada através de Hyflo Super Cel, adicionou-se uma
5 solução sat. de cloreto de sódio (100 mL), e a mistura foi extraída com acetato de etila (3×50 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas por evaporação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em uma coluna de cromatografia Isolute flash NH₂ usando-se um sistema MPLC
10 (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 1,90 g (40%) do composto do título. MS (ISP): 472,4 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-
15 (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,90 g, 4,03 mmol) em etanol (10 mL) e HCl a 4 M em dioxano (40 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem
20 purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 372,1 [M+H]⁺.

Intermediário C22

Dicloridrato de (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-
25 piperidin-4-il-amina



Etapa 1: 2,6-Dicloro-4-morfolin-4-il-quinazolina

[CAS RN 39216-94-9]

O composto do título foi preparado de acordo com DE 2121 031 A1 (Dr. Karl Thomae GmbH).

5 Etapa 2: éster tert-butílico de ácido 4-(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-morfolin-4-il-quinazolina (0,9 g, 3,17 mmol, 1,0 equiv) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,27 g, 6,33 mmol, 2,0 equiv; comercialmente disponível) em NMP anidro (8 mL) e trietilamina (2 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 170°C durante 1 h. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com diclorometano (3×50 mL) de uma solução sat. de bicarbonato de sódio (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, eluindo-se com um gradiente de tolueno/acetato de etila (4:1→2:1), fornecendo 0,6 g (42%) do composto do título. MS (ISP): 448,3 [M+H]⁺.

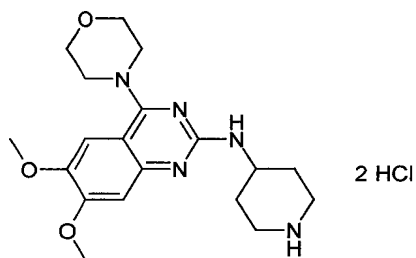
Etapa 3:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,6 g, 1,34 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 4 M

em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 348,4 [M+H]⁺.

Intermediário C23

Dicloridrato de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolina (3,10 g, 10,01 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Specs Research Laboratory, Holanda), éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (2,00 g, 10,01 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,25 g, 0,40 mmol, 0,04 equiv), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,21 g, 0,20 mmol, 0,02 equiv) e KO^tert-Bu (1,35 g, 12,01 mmol, 1,2 equiv) em tolueno (10 mL) foi aquecida sob Ar por irradiação com microondas a 100°C durante 2 h. A mistura de reação bruta foi filtrada através de Hyflo Super Cel, adicionou-se uma solução sat. de cloreto de sódio (100 mL), e a mistura foi extraída com

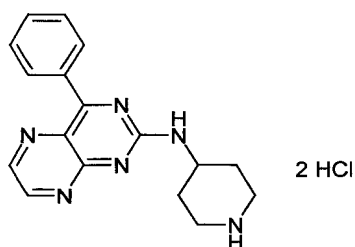
acetato de etila (3×50 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas por evaporação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, 5 Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano (+1% de trietilamina)/acetato de etila, para fornecer 2,45 g (52%) do composto do título. MS (ISP): 474,4 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-
10 (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperi-
dina-1-carboxílico (2,45 g, 5,18 mmol) em etanol (10 mL) e
HCl a 4 M em dioxano (40 mL) foi agitada à TA durante 2 h.
O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto
bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação
15 adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a
formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 374,3 [M+H]⁺.

Intermediário C24

Dicloridrato de (4-fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(4-Fenil-pteridin-
20 2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4-fenil-pteridina (0,33 g, 1,36 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível na Specs Research Laboratory, Holanda), éster tert-butílico de ácido

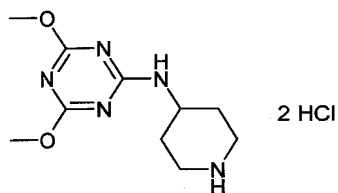
4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,41 g, 2,04 mmol, 1,5 equiv; comercialmente disponível) e trietilamina (0,28 mL, 0,21 g, 2,04 mmol, 1,5 equiv) em DMAc anidro (2 mL) e acetonitrila (9 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 120°C durante 20 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica usando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluindo-se com um gradiente de heptano/acetato de etila, fornecendo 0,5 g (91%) do composto do título. MS (ISP): 407,4 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4-(4-fenil-pteridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,5 g, 1,23 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (20 mL) foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 307,5 [M+H]⁺.

Intermediário C25

Dicloridrato de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: éster tert-butílico de ácido 4-(4,6-Dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-4,6-dimetóxi-[1,3,5] triazina (1,35 g, 7,68 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e éster tert-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (2,00 g, 9,98 mmol, 1,3 equiv; 5 comercialmente disponível) em acetonitrila (16 mL) foi aquecida por irradiação com microondas a 160°C durante 20 min. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3×50 mL) de uma solução de NaOH a 1 M (200 mL). As fases orgânicas 10 combinadas foram secadas sobre MgSO₄, e concentrada por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo 2,60 g (100%) do composto do título. MS (ISP): 340,4 [M+H]⁺.

Etapa 2:

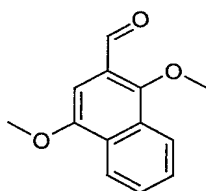
Uma solução de éster tert-butílico de ácido 4- 15 (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (2,60 g, 7,66 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (100 mL) foi agitada a 0°C durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi usado na etapa consecutiva sem purificação adicional considerando-se uma 20 desproteção quantitativa e a formação do sal dicloridrato. MS (ISP): 240,4 [M+H]⁺.

Os intermediários aldeído D1 a D34 foram preparados seguindo-se precedentes da literatura ou em analogia a precedentes da literatura ou conforme descrito 25 abaixo.

Síntese dos Intermediários Aldeído D1 a D34 para serem usados na Tabela 3 e Tabela 4

Intermediário D1

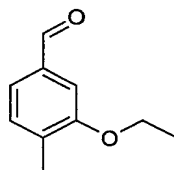
1,4-Dimetóxi-naftaleno-2-carbaldeído [CAS RN 75965-83-2]



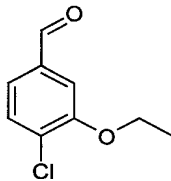
O composto do título foi preparado por tratamento de (1,4-dimetóxi-narftalen-2-il)-metanol (6,5 g, 29,8 mmol, 1,0 equiv, preparado de acordo com C. Flader, J. Liu e R. F. Borch *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3157-3167) com MnO₂ 5 ativado (25,9 g, 297,8 mmol, 10,0 equiv) em diclorometano durante 4 h, após as quais a reação foi filtrada através de Hyflo Super Cel e concentrada por evaporação do solvente sob pressão reduzida, fornecendo 5,1 g (81%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,02 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,18-8,30 (m, 2H), 10,58 (s, 1H). 10

Intermediário D2

3-Etóxi-4-metil-benzaldeído [CAS RN 157143-20-9]



O composto do título foi preparado por reação de 15 3-hidróxi-4-metil-benzaldeído comercialmente disponível com iodeto de etila em DMF usando-se K₂CO₃ como base, em analogia ao procedimento descrito em M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson, M. N. Palfreyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E. Souness, S. Thuraiaratnam e 20 N. Vicker *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1696-1703.

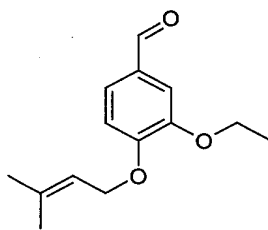
Intermediário D34-Cloro-3-etóxi-benzaldeído [CAS RN 85259-46-7]

A uma solução de ácido 4-cloro-3-hidróxi-benzóico (3,0 g, 17,4 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) em DMF (15 mL), adicionaram-se K_2CO_3 (4,81 g, 34,8 mmol, 2,0 equiv) e iodeto de etila (4,03 mL, 5,97 g, 38,2 mmol, 2,2 equiv). A mistura de reação foi agitada durante 6 h à TA, diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (3×50 mL). As fases orgânicas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer 3,6 g (91%) de éster etílico de ácido 4-cloro-3-etóxi-benzóico. O éster bruto foi, então, dissolvido em THF (20 mL) e resfriado a $-78^\circ C$ sob Ar. Uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (95 mL, 95,0 mmol, 6,0 equiv; 1 M solução em THF) foi lentamente adicionada durante um período de tempo de 15 min, o banho de resfriamento foi removido ao término da adição, e a reação foi deixada atingir $0^\circ C$. Após 1 h, a reação foi resfriada a $-78^\circ C$, e o excesso de hidreto foi finalizado por adição cuidadosa de uma solução de HCl a 1 M (10 mL). A mistura foi levada à TA, a fase orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3×100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo 2,94 g (100%) of álcool 4-cloro-3-etóxi-

benzílico. O álcool bruto (2,94 g, 15,75 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em diclorometano (15 mL), e se adicionou MnO₂ ativado (5,48 g, 63,0 mmol, 4,0 equiv). A mistura de reação foi agitada durante 16 h, após as quais a reação foi
 5 filtrada através de Hyflo Super Cel e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash de coluna em sílica, eluindo-se com heptano/acetato de etila (4:1), para fornecer 1.51 g (52%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,1
 10 Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

Intermediário D4

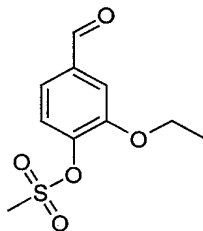
3-Etóxi-4-(3-metil-but-2-enilóxi)-benzaldeído



O composto do título foi preparado por reação de
 15 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído com 1-bromo-3-metil-2-buteno em DMF usando-se K₂CO₃ como base, em analogia à preparação de 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2).

Intermediário D5

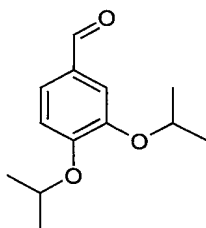
Éster 2-etóxi-4-formil-fenílico de ácido metanossulfônico



A uma solução de 3-etóxi-4-hidroxibenzaldeído (3,0 g, 18,1 mmol, 1,0 equiv; comercialmente disponível) e N,N-dimetilaminopiridina (2,87 g, 23,5 mmol, 1,3 equiv) em diclorometano (10 mL) sob Ar a 0°C, adicionou-se cloreto de metanossulfonila (1,68 mL, 2,48 g, 21,7 mmol, 1,2 equiv). Depois de agitar a mistura de reação durante 1 h, adicionou-se água (100 mL), a solução foi extraída com diclorometano (3×50 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄. A remoção do solvente por evaporação sob pressão reduzida forneceu o composto do título em rendimento quantitativo (4,8 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,53, 38,94, 64,99, 112,20, 124,38, 125,17, 136,01, 142,92, 151,63, 190,65. MS (ISP): 245,2 [M+H]⁺.

Intermediário D6

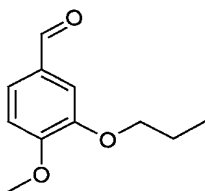
3,4-Diisopropóxi-benzaldeído [CAS RN 64000-54-0]



O composto do título foi preparado por reação de 3,4-diidroxibenzaldeído com 2-bromopropano em DMF usando-se K₂CO₃ como base, em analogia à preparação de 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2).

Intermediário D7

4-Metóxi-3-propóxi-benzaldeído [CAS RN 5922-56-5]

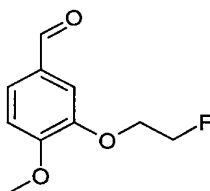


O composto do título foi preparado por reação de isovanilina com iodeto de propila em DMF, usando-se K_2CO_3 como base, em analogia à preparação de 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2).

5

Intermediário D8

3-(2-Fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído



A uma solução de 3-hidróxi-4-metóxi-benzaldeído (10,0 g, 66,0 mmol, 1.0 equivalente; comercialmente disponível) em DMF anídrico (40 mL) foi adicionado K_2CO_3 (13.6 g, 99.0 mmol, 1.5 equivalente) e 1-bromo-2-fluoro-etano (9,2 mg, 72,0 mmol, 1.1 equivalente) e a mistura agitada a temperatura ambiente por 48 h. O K_2CO_3 foi removido por filtragem e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada uma solução saturada de cloreto de sódio (100 mL) e a solução extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ e o produto cristalizado a partir de uma mistura de isopropanol/éter dietílico para produzir 12,69 g (97%) do composto de título.

20

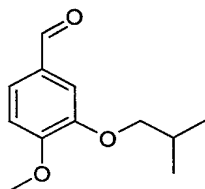
^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,89 (s, 3H), 4,24-4,27

(m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), MS (ISP): 198,6 [M+H]⁺.

5

Intermediário D9

3-Isobutóxi-4-metóxi-benzaldeído [CAS RN 57724-26-2]

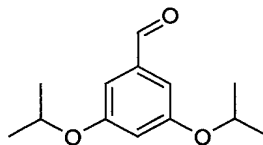


O composto de título foi preparado por reação de isovanilina com 1-bromo-2-metil propano como descrito em WO 04/000 806 A1 (Elbion AG).

10

Intermediário D10

3,5-Diisopropóxi-benzaldeído [CAS RN 94169-64-9]



15

20

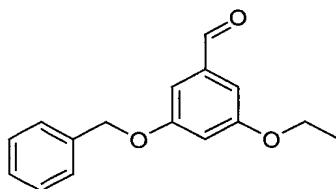
A uma solução de 3,5-diidroxibenzaldeído (5,0 g, 36,20 mmol, 1.0 equivalente; comercialmente disponível) em DMF anídrico (30 mL) foi adicionado K₂CO₃ (15,0 g, 108,60 mmol, 3,0 equivalente) e 2-bromo-propano (13,36 g, 10,20 mL, 108,60 mmol, 3,0 equivalente) e a mistura agitada a 100°C por 18 h. O K₂CO₃ foi removido por filtragem e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada uma solução saturada de cloreto de sódio (100 mL) e a solução

extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e o produto purificado por cromatografia de coluna de sílica usando um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.)
 5 eluindo com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionando 6,64 g (83%) do composto de título e 0,59 g (9%) de 3-hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído (intermediário D27, vide *infra*).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 12H), 4,59 (hept, J = 6,1 Hz, 2H), 6,66-6,68 (m, 1H),
 10 6,96-6,97 (m, 2H), 9,88 (s, 1H). MS (ISP): 223,1

Intermediário D11

3-Benzilóxi-5-etóxi-benzaldeído [CAS RN 227023-81-6]



O composto de título foi preparado de acordo
 15 com EP 0921 116 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário D12

3,5-Dietóxi-4-fluoro-benzaldeído

Etapa 1: terc-Butil-(4-fluoro-benzilóxi)-dimetil-silano

A uma solução de (4-fluoro-fenil)-metanol (12.16
 20 g, 96,4 mmol, 1,0 equivalente; comercialmente disponível) em DMF anídrico (50 mL) a 0°C sob Ar foi adicionado imidazola (7.22 g, 106.1 mmol, 1,1 equivalente) e terc-butil-cloro-dimetil-silano (15,99 g, 106.1 mmol, 1,1 equivalente). Após a adição ter sido concluída o banho de

resfriamento foi removido e a reação agitada por 18 h a temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em gelo, extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução saturada de carbonato de sódio (2 x 100 mL) e cloreto de sódio (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida produzindo um óleo marrom que foi purificado por destilação a alto vácuo (bp 32°C-35°C a 0,1 mbar) para proporcionar 23,0 g (99%) do composto de título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), MS (El): 183,1 [M-terc-Bu]⁺.

Etapa 2: 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

A uma solução de terc-butil-(4-fluoro-benzilóxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmol, 1,0 equivalente) em THF anídrico (20 mL) foi adicionado a -78°C sob Ar uma solução de sec-Buli (17,6 mL, 22,8 mmol, 1,1 equiv, 1,3 M de solução em hexano) dentro de 30 min. Então uma solução de borato de trimetila (2,37 mL, 2,20 g, 20,8 mmol, 1,0 equivalente) em THF anídrico (7,5 mL) foi adicionada lentamente dentro de 30 min e o banho de resfriamento removido. Uma solução de ácido acético concentrado (2,78 mL, 1,87 g, 31,2 mmol, 1,5 equivalente) foi lentamente adicionada seguido pela adição de uma solução de 35% peróxido de hidrogênio em água (2,0 mL, 2,23 g, 22,9 mmol, 1,1 equivalente) e a mistura de reação mantida a 0°C por 30 min. Após agitação à temperatura ambiente por mais 4 horas

adicionais, a reação foi extraída com éter dietílico (2 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução de 10% NaOH (2 x 100 mL) e uma solução saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca
 5 sobre Na₂SO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado com coluna de cromatografia em sílica eluindo com hexano/acetato de etila (19:1) proporcionando 4,80 g (90%) do composto de título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H),
 10 6,87-6,94 (m, 2H). MS (EI): 256,2 [M]⁺.

Etapa 3: 2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluoro-benzeno

A uma solução de 5-(terc-butil-dimetil-sila-
 15 niloximetil)-2-fluoro-fenol (4,60 g, 17,9 mmol, 1,0 equivalente) em DMF anídrico (20 mL) a 0°C sob Ar, foi adicionado imidazola (1,34 g, 19,7 mmol, 1,1 equivalente) e terc-butil-cloro-dimetil-silano (2,97 g, 19,7 mmol, 1,1 equivalente). Após a adição ter sido concluída o banho de
 20 resfriamento foi removido e a reação agitada por 18 h a temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em gelo, extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução saturada de carbonato de sódio (2 x 100 mL) e cloreto de sódio (2 x 100
 25 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada por evaporação sob pressão reduzida produzindo 4,50 g (68%) do composto de título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,71-6,74

(m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H). MS (El): 370,2 [M]⁺.

Etapa 4: 3-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-5-(terc-butyl-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

5 A uma solução de 2-(terc-butyl-dimetil-silanilóxi)-4-(terc-butyl-dimetil-silaniloximetil)-1-fluoro-benzeno (23,70 g, 63,9 mmol, 1,0 equivalente) em THF anídrico (130 mL) foi adicionado a -78°C sob Ar uma solução de *sec*-BuLi (54,5 mL, 71,6 mmol, 1,1 equiv, 1,3 M solução em hexano) dentro de 30 min. Então uma solução de borato de trimetila (7,13 mL, 6,64 g, 63,9 mmol, 1,0 equivalente) em THF anídrico (30 mL) foi adicionada lentamente dentro de 30 min e o banho de resfriamento removido. Uma solução de ácido acético concentrado (5,49 mL, 5,76 g, 95,9 mmol, 1,5 10 equivalente) foi lentamente adicionada seguido pela adição de uma solução de 35% peróxido de hidrogênio em água (6,2 mL, 6,83 g, 70,3 mmol, 1,1 equivalente) e a mistura de reação mantida a 0°C por 30 min. Após agitação a temperatura ambiente por mais 4 horas adicionais, a reação 20 foi extraída com éter dietílico (2 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução de 10% NaOH (2 x 100 mL) e uma solução saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto 25 purificado com coluna de cromatografia em sílica eluindo com hexano/acetato de etila (19:1) proporcionando 15,80 g (64%) do composto de título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,93 (br s,

1H), 6,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H). MS (EI): 329,2 [M-terc-Bu]⁺.

Etapa 5: terc-Butil-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzilóxi)-
dimetil-silano

5 A uma solução de 3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol (5,80 g, 15,0 mmol, 1,0 equivalente) em DMF (60 mL) foi adicionado K₂CO₃ (4,56 g, 33,0 mmol, 2,2 equivalente) e brometo de etila (2,46 mL, 3,60 g, 33,0 mmol, 2,2
10 equivalente) e a mistura de reação agitada sob Ar a 60°C por 5 h. O K₂CO₃ foi removido por filtragem, a mistura de reação bruta concentrada por evaporação sob pressão reduzida, o resíduo extraído com acetato de etila (3 x 100 mL), as fases orgânicas combinadas lavadas com água (2 x
15 100 mL) e secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado com coluna de cromatografia em sílica eluindo com hexano/acetato de etila (99:1) proporcionando 3,10 g (63%) do composto de título.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H). MS (ISP): 329,3 [M+H]⁺.

Etapa 6: (3,5-Dietóxi-4-fluoro-fenil)-metanol

25 A uma solução de terc-butil-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzilóxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmol, 1,0 equivalente) em metanol (8 mL) foi adicionado Dowex 50W-X8 (0,33 g, resina de troca de cátion) e a mistura de reação agitada sob Ar a temperatura ambiente por 22 h. A resina

foi removida por filtragem e a mistura de reação concentrada por evaporação sob pressão reduzida produzindo o composto de título em rendimento quantitativo (0,78 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 4,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H). MS (EI): 214,2 $[\text{M}]^+$.

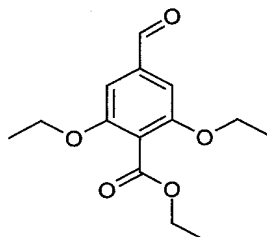
Etapas 7:

A uma solução de (3,5-dietóxi-4-fluoro-fenil)-metanol (2,30 g, 10,7 mmol, 1,0 equivalente) em 1,2-dicloroetano (50 mL) foi adicionado MnO_2 ativado (2,89 g, 33,3 mmol, 3,1 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 21 h a 50°C e então filtrada através de Hyflo Super Cel proporcionando após evaporação do solvente sob pressão reduzida 1,90 g (83%) do composto de título.

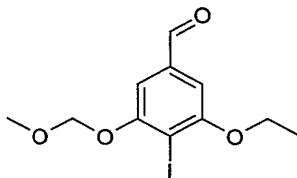
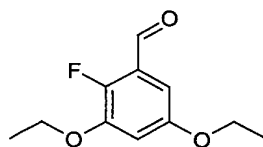
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 9,75 (s, 1H). MS (EI): 212,1 $[\text{M}]^+$.

Intermediário D13

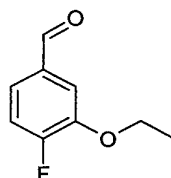
Éster etílico de ácido 2,6-Dietóxi-4-formil-benzóico
[CAS RN 55687-55-3]



O composto de título foi preparado como descrito em DE 243 59 34 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário D143-Etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzaldeído [CAS RN 338451-02-8]Intermediário D153,5-Dietóxi-2-fluoro-benzaldeído [CAS RN 277324-21-7]

5 O composto de título foi preparado como descrito em WO 00/035 858 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

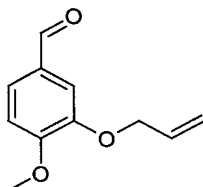
Intermediário D163-Etóxi-4-fluoro-benzaldeído

10 O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3) partindo de ácido 4-fluoro-3-hidróxi-benzóico em 73% rendimento geral após purificação por coluna de cromatografia flash em sílica eluindo com hexano/acetato de etila (10:1).

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 9,87 (s, 1H). MS (ISP): 186,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Intermediário D17

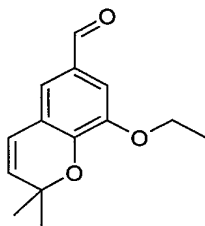
5 3-Alilóxi-4-metóxi-benzaldeído [CAS RN 225939-36-6]



O composto de título foi preparado de modo análogo ao 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2) por reação de 3-hidróxi-4-metóxi-benzaldeído com brometo de alila em DMF usando K_2CO_3 como base (ver também, A. W. White, 10 R. Almassy, A. H. Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K. Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan e B. T. Golding *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4084-4097).

Intermediário D18

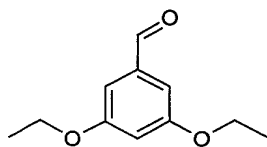
15 8-Etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído
 [CAS RN 210404-30-9]



O composto de título foi preparado de acordo com WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário D19

3,5-Dietóxi-benzaldeído [CAS RN 20355-79-5]

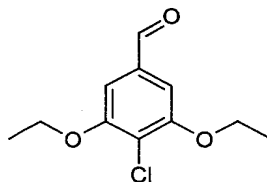


O composto de título foi preparado de modo análogo ao 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2) por reação de 3,5-diidróxi benzaldeído com iodeto de etila em DMF usando K_2CO_3 como base.

5

Intermediário D20

4-Cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído



A uma solução de éster etílico de ácido 4-amino-3,5-dietóxi-benzóico (5,1 g, 20,13 mmol, 1,0 equivalente; preparado como descrito em I. Kompis e A. Wick *Helv. Chim. Ada* 1977, 60, 3025-3034) em água (40 mL) e 37% HCl (40 mL) a 0°C foi adicionado nitrito de sódio (1,67 g, 24,16 mmol, 1,2 equivalente). Após 10 min com cloreto de cobre (I) (12,0 g, 120,81 mmol, 6,0 equivalente) foi adicionado, a mistura de reação agitada por 5 h adicionais a 0°C e então

15 o banho de gelo foi removido. Após agitação por 18 h, a mistura de reação bruta foi ajustada ao pH = 8 por adição de uma solução de 1 M NaOH e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, concentrada por evaporação sob

20 pressão reduzida e o material bruto purificado por cromatografia de coluna de sílica usando um sistema MPLC

(CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluindo com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionando 5,0 g (91%) do composto de título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13,33, 13,66, 60,29, 64,16, 105,75, 115,88, 128,25, 154,49, 165,01. MS (ISP): 273,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: (4-Cloro-3,5-dietóxi-fenil)-metanol

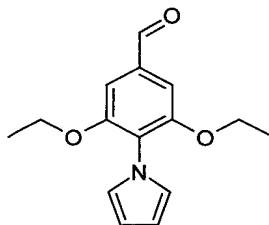
A uma solução de éster etílico de ácido 4-cloro-3,5-dietóxi-benzóico (5,0 g, 18,33 mmol, 1,0 equivalente) em diclorometano (25 mL) foi adicionado lentamente sobre um período de tempo de 15 min sob resfriamento ligeiro a -30°C uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (55,0 mL, 55,00 mmol, 3,0 equivalente; 1M solução em THF). Após 30 min, o excesso de hidreto foi rapidamente resfriado com a cuidadosa adição de metanol (10 mL) e água (2 mL). A mistura foi agitada por 30 min, uma solução de 1M de HCl foi adicionada e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 4,0 g (95%) do composto de título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,93 (br s, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,74, 64,96, 65,18, 104,30, 110,65, 140,29, 155,66. MS (ISP): 231,4 [M+H]⁺.

Etapa 3:

A uma solução de (4-cloro-3,5-dimetóxi-fenil)-metanol (4,0 g, 17,34 mmol, 1,0 equivalente) em THF (40 mL) foi adicionado MnO₂ ativado (15,08 g, 173,4 mmol, 10,0 equivalente) e a mistura de reação agitada por 18 h a temperatura ambiente. A filtragem através de Hyflo Super Cel e purificação do material bruto por cromatografia de coluna de sílica usando um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluindo com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionou 3,7 g (92%) do composto de título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,07 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,61, 65,22, 106,26, 118,64, 135,08, 156,22, 191,01. MS (EI): 229,4.

Intermediário D213,5-Dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído

Etapa 1: Éster etílico de ácido 3,5-Dietóxi-4-pirrol-1-il-benzóico

A uma solução de éster etílico de ácido 4-amino-3,5-dietóxi-benzóico (3,0 g, 11,84 mmol, 1,0 equivalente; preparado como descrito em I. Kompis e A. Wick *Helv. Chim. Ada* 1977, 60, 3025-3034) em heptano (10 mL) e ácido acético

concentrado (0,2 mL) foi adicionado 2,5-dimetóxi-tetraidro-furano (1,88 g, 14,21 mmol, 1,2 equivalente). Após aquecimento ao refluxo por 5 h, um aparelho Dean-Stark foi fixado e a mistura de reação aquecida por um período de tempo adicional de 5 h. A filtração da mistura de reação bruta e cristalização a 0°C a partir de heptano proporcionou 2,94 g (82%) do composto de título.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,08 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,22 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14,11, 14,35, 61,06, 64,57, 106,87, 107,64, 122,61, 123,33, 129,29, 153,75, 165,06. MS (ISP): 303,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

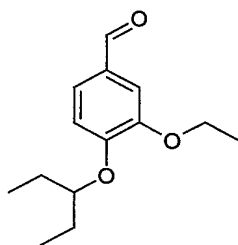
A uma solução de éster etílico de ácido 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzóico (1,51 g, 4,98 mmol, 1,0 equivalente) em tolueno (5 mL) foi adicionado lentamente sobre um período de tempo de 15 min sob resfriamento ligeiro a 20°C uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (8,9 mL, 12,45 mmol, 2,5 equivalente; 20% solução em tolueno). Após 1 h, o excesso de hidreto foi rapidamente resfriado com a cuidadosa adição de água (10 mL) e uma solução de 20% de NaOH (2 mL). A mistura foi agitada por 30 min e a fase orgânica filtrada sobre Hyflo Super Cel. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL) e concentrada por evaporação sob pressão reduzida para proporcionar 1,30 g (100%) de (3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-fenil)-metanol. O

álcool bruto (1,30 g, 4,98 mmol, 1,0 equivalente) foi dissolvido em tolueno (20 mL) e MnO₂ ativado (7,79 g, 89,5 mmol, 18,0 equivalente) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 7 h, após este tempo a
 5 reação foi filtrada através de Hyflo Super Cel e concentrada produzindo 1,15 g (89% de rendimento) do composto de título.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 6,08-6,09 (m, 2H), 6,75-
 10 6,76 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). MS (ISP): 260,1 [M+H]⁺.

Intermediário D22

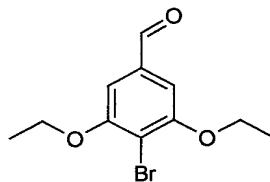
3-Etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzaldeído



O composto de título foi preparado de modo análogo ao 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2) por
 15 reação de 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído com 3-bromo-pentano em DMF usando K₂CO₃ como base. MS (ISP): 237,1 [M+H]⁺.

Intermediário D23

4-Bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído [CAS RN 363166-11-4]

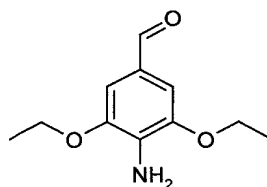


O composto de título foi preparado a partir de ácido 4-bromo-3,5-diidróxi-benzóico como descrito em S. P. Dudek, H. D. Sikes e C. E. D. Chidsey *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8033 -8038.

5

Intermediário D24

4-Amino-3,5-dietóxi-benzaldeído



Etapa 1: (4-Amino-3,5-dietóxi-fenil)-metanol

A uma solução de éster etílico de ácido 4-amino-3,5-dietóxi-benzóico (2,8 g, 11,05 mmol, 1,0 equivalente; 10 preparado como descrito em I. Kompis e A. Wick *Helv. Chim. Ada* 1977, 60, 3025-3034) em diclorometano (50 mL) a 0°C sob Ar, foi lentamente adicionado hidreto de diisobutilalumínio (27,6 mL, 27,64 mmol, 2,5 15 equivalente, 1 M solução em diclorometano) sobre um período de tempo de 15 min, o banho de resfriamento removido com a conclusão da adição. Após 18 h o excesso de hidreto foi rapidamente resfriado com a cuidadosa 20 adição de uma solução saturada de tartrato de potássio sódico (10 mL). A mistura solidificada foi extraída com diclorometano (5 x 200 mL) e THF (2 x 150 mL), as fases orgânicas combinadas lavadas com água (3 x 100 mL), secas sobre MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um

gradiente de heptano/acetato de etila (4:1 → 1:1) proporcionando 1,10 g (47%) do composto de título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,82 (br s, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71. MS (ISP): 211,9.

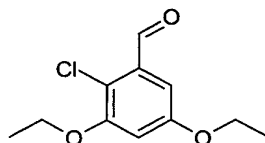
Etapa 2:

A uma solução de (4-amino-3,5-dimetóxi-fenil)-metanol (0,79 g, 3,74 mmol, 1,0 equivalente) em DMF (20 mL) foi adicionado MnO₂ ativado (1,63 g, 18,70 mmol, 5,0 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 24 h a temperatura ambiente, filtrada através de Hyflo Super Cel, o filtrado extraído com acetato de etila (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas secas sobre MgSO₄ proporcionando 0,69 g (88%) do composto de título.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,50 (br s, 2H), 7,04 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). MS (ISP): 210,0 [M+H]⁺.

Intermediário D25

2-Cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído

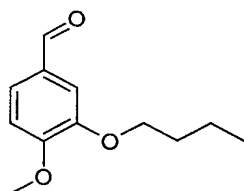


O composto de título foi preparado de modo análogo ao 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2) por reação de 2-cloro-3,5-diidroxibenzaldeído com

iodoetano em DMF usando K_2CO_3 como base. MS (ISP): 229,3 $[M+H]^+$.

Intermediário D26

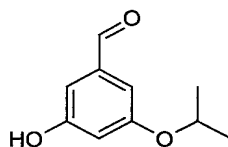
3-Butóxi-4-metóxi-benzaldeído



5 O composto de título foi preparado de modo análogo ao 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2) por reação de 3-hidróxi-4-metóxi-benzaldeído com 4-bromobutano em DMF usando K_2CO_3 como base. MS (ISP): 209,1 $[M+H]^+$.

Intermediário D27

10 3-Hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído

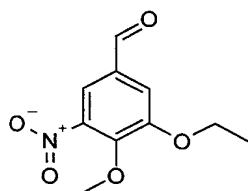


Isolado como um produto colateral na síntese de 3,5-Diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10, vide supra).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,34 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 4,58 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 6,68-6,69 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 9,85 (s, 1H). MS (ISN): 179,1 $[M-H]^-$.

Intermediário D28

3-Etóxi-4-metóxi-5-nitro benzaldeído

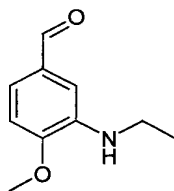


A uma solução de 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (6,0 g, 33,3 mmol, 1,0 equivalente; comercialmente disponível) em éter dietílico (50 mL) foi adicionado gota a gota 65% de ácido nítrico (4,12 mL, 5,81 g, 59,9 mmol, 1,8
 5 equivalente) por um período de 30 min a temperatura ambiente. Após a adição ter sido completada a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 4 h. O produto de reação precipitado da solução foi retirado por filtragem, lavado com ter dietílico frio (3 x 20 mL) e seco produzindo 5,85 g
 10 (78%) do composto de título.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,26 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,40 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14,34, 56,68, 65,35, 107,31, 110,48, 125,52, 143,56, 152,54, 152,70,
 15 187,60. MS (ISP): 225,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário D29

3-Etil-amino-4-metóxi-benzaldeído



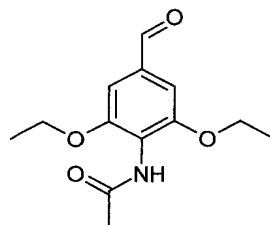
Através de uma solução de 2-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-[1,3]dioxolano (1,2 g, 4,63 mmol, 1,0 equivalente;
 20 preparada como descrito em WO 01/74775 A1, Sanofi-

Synthelabo) em tolueno (6 mL) foi borbulhada etilamina por 10 min. À esta solução foi adicionado *KOterc*-Bu (0,67 g, 6,95 mmol, 1,5 equivalente), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,029 g, 0,046 mmol, 0,01 equivalente) e
 5 tris(dibenzilideno acetona)dipaládio(0) (0,021 g, 0,023 mmol, 0,005 equivalente) e a solução aquecida a 110°C sob irradiação de microondas por 20 min. Poucas gotas de uma solução de 37% HCl foram adicionadas e a mistura de reação aquecida de novo sob irradiação de microondas a 100°C por 5
 10 min. A evaporação do solvente e a purificação do produto de reação bruto por coluna de cromatografia em sílica eluindo com hexano/acetato de etila (7:3) proporcionou 0,52 g (63%) do composto de título.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,17 (br s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H). MS (ISP): 179,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário D30

20 4-Acetimido-3,5-dietóxi-benzaldeído

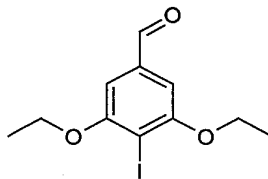


A uma solução de éster etílico de ácido 4-acetilamino-3,5-dietóxi-benzóico (1,0 g, 3,56 mmol, 1,0 equivalente; [CAS RN 142955-43-9]preparado como descrito em EP 488 861 A1, Rhone Poulenc Chimie) em THF anídrico

(40 mL) foi adicionado hidreto de alumínio lítio (0,283 g, 7,47 mmol, 2,1 equivalente) e a mistura de reação agitada a temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação bruta foi filtrada sobre Hyflo Super Cel, o
 5 filtrado extraído com acetato de etila (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas secas sobre MgSO_4 proporcionando 0,58 g (64%) do álcool benzílico. O produto de reação bruto (0,39 g, 1,54 mmol, 1,0 equivalente) foi dissolvido em THF (20 mL) e MnO_2
 10 ativado (1,34 g, 15,40 mmol, 10,0 equivalente) foi adicionado. Após agitação a 60°C por 2 h, a mistura de reação foi filtrada sobre Hyflo Super Cel e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 0,35 g (90%) do composto de título. MS
 15 (ISP): 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário D31

3,5-Dietóxi-4-iodo-benzaldeído [CAS RN 338454-05-0]



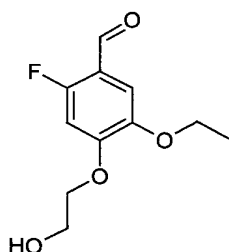
O composto de título foi preparado como descrito em WO 01/326 33 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

20

Intermediário D32

5-Etóxi-2-fluoro-4-(2-hidróxi-etóxi)-benzaldeído

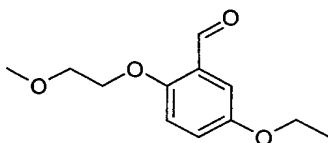
[CAS RN 376600-66-7]



O composto de título foi preparado de acordo com WO 01/090 051 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário D33

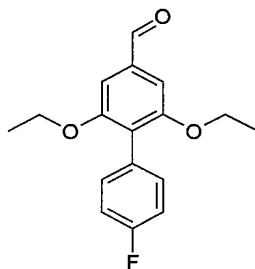
5-Etóxi-2-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído



5 O composto de título foi preparado de acordo com WO 00/035 858 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário D34

2,6-Dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído



3,5-Dietóxi-4-iodo-benzaldeído (14,05 g, 43,89
 10 mmol, 1,0 equivalente; intermediário D31) foi dissolvido sob Ar em tolueno (180 mL) e água (20 mL) e tratado sucessivamente com ácido 4-fluorofenil borônico (12,28 g, 87,78 mmol, 2,0 equivalente), K₃PO₄ (50,12 g, 236,12 mmol, 5,38 equivalente), tricicloexilfosfina (2,80 g, 9,66 mmol,

0,22 equivalente), e acetato de paládio (II) (1,08 g, 4,83 mmol, 0,11 equivalente). A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 18 h sob exclusão escrupulosa de oxigênio, quando GC indicou a ausência do composto iodo de partida. A
 5 mistura de reação foi vertida em gelo picado/NH₄Cl, extraída com acetato de etila (2 x 200 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução saturada de NaCl (2 x 100 mL) e água (2 x 100 mL). A fase orgânica foi
 10 reduzida e o material bruto purificado por cromatografia de coluna de sílica eluindo com uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1). A recristalização a partir de hexano/acetato de etila proporcionou 10,44 g (83%) do composto de título como cristais brancos. MS (El): 288,2 [M]⁺.

15 Exemplos 28 a 287

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 27/etapa 3 derivados adicionais de pirimidina e quinazolina foram sintetizados a partir de (5-
 20 etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1), diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-5piperidin-4-il-amina (intermediário C2), Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3),
 diidrocloreto de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (intermediário C4),
 25 diidrocloreto de piperidin-4-il-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C5), diidrocloreto de (2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol (intermediário C6),
 diidrocloreto de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C7), diidrocloreto

de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina
(intermediário C8), diidrocloreto de piperidin-4-il-
(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-
amina (intermediário C9), diidrocloreto de 4-amino-2-
5 (piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (interme-
diário C10), diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-
piperidin-4-il-amina (intermediário C11), diidrocloreto de
[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina
(intermediário C12), diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-
10 piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13),
diidrocloreto de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-
il]-benzamida (intermediário C14), diidrocloreto de (4-
cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-
trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário
15 C15), diidrocloreto de (4-trifluorometóxi-fenil)-amida de
ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-
5-carboxílico (intermediário C16), diidrocloreto de
piperidin-4-il-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina
(intermediário C17), diidrocloreto de N⁶-piperidin-4-il-
20 [1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina-6,8-diamina (intermediário
C18), diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-
il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19), diidrocloreto
de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-
4-il-amina (intermediário C20), diidrocloreto de (6,7-
25 dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-
amina (intermediário C21), diidrocloreto de (6-cloro-4-
morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina
(intermediário C22), diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-
morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina

(intermediário C23), diidrocloreto de (4-fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C24) e diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e os intermediários benzaldeído respectivos como indicado na tabela 3. As piperidinas desprotegidas ou foram empregadas como a amina livre, os hidrobrometo correspondentes ou os sais hidrocloreto correspondentes. No caso de hidrobrometo ou sal hidrocloreto ser usado, N-etil diisopropilamina (58,3 mg, 0,45 mmol, 3,0 equivalente) ou trietilamina (45,5 mg, 0,45 mmol, 3,0 equivalente) foi ainda adicionado à mistura de reação. Os resultados são compilados na Tabela 3 e compreendem do exemplo 28 ao exemplo 287.

Tabela 3

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
28	406,53	[1-(1,4-dimetóxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 1,4-dimetóxi-naftaleno-2-carbaldeído (intermediário D1)	[M+H] ⁺ 407,3
29	354,50	[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 355,5
30	374,92	[1-(4-Cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 375,5

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
31	356,47	2-etóxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 357,3
32	398,55	[1-(3-etóxi-4-isopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-etóxi-4-isopropóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 399,3
33	424,59	{1-[3-etóxi-4-(3-metil-but-2-enilóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-etóxi-4-(3-metil-but-2-enilóxi)-benzaldeído (intermediário D4)	[M+H] ⁺ 425,4
34	434,56	Éster metanossulfônico de ácido 2-etóxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenílico	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e éster metanossulfônico de ácido 2-etóxi-4-formil-fenílico (intermediário D5)	[M+H] ⁺ 435,4
35	412,58	[1-(3,4-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3,4-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário D6)	[M+H] ⁺ 413,4
36	384,52	(5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 4-metóxi-3-propóxi-benzaldeído (intermediário D7)	[M+H] ⁺ 385,4
37	388,49	(5-etil-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 389,3
38	398,55	(5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-isobutóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 399,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
39	412,58	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3,5-Diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 413,4
40	446,59	[1-(3-benzilóxi-5-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-benzilóxi-5-etóxi-benzaldeído (intermediário D11)	[M+H] ⁺ 447,3
41	402,51	[1-(3,5-Dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 403,4
42	456,59	Éster etílico de ácido 2,6-dietóxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-benzólico	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e éster etílico de ácido 2,6-dietóxi-4-formil-benzólico (intermediário D13)	[M+H] ⁺ 457,4
43	526,42	[1-(3-etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3-etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzaldeído (intermediário D14)	[M+H] ⁺ 527,1
44	402,51	[1-(3,5-dietóxi-2-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C1) e 3,5-dietóxi-2-fluoro-benzaldeído (intermediário D15)	[M+H] ⁺ 403,4
45	354,50	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 355,4
46	358,46	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 359,3

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
47	374,92	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C2) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 375,3
48	356,47	4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etóxi-fenol	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 357,3
49	370,50	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 371,2
50	398,55	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-etóxi-4-isopropóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 399,4
51	384,52	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 4-metóxi-3-propóxi-benzaldeído (intermediário D7)	[M+H] ⁺ 385,4
52	388,49	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 389,3
53	382,51	[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 383,3

N°	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
54	398,55	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C2) e 3-isobutóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 399,4
55	422,57	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D18)	[M+H] ⁺ 423,3
56	384,52	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 385,4
57	412,58	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 413,4
58	402,51	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 403,4
59	418,97	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 419,2
60	449,60	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 450,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
61	362,48	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C2) e 2-fenil-3H-imidazola-4-carbaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 363,4
62	346,16	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 347,2
63	342,21	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 343,3
64	398,27	{1-[3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzaldeído (intermediário D22)	[M+H] ⁺ 399,3
65	356,22	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 357,3
66	384,25	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 385,3
67	374,21	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 375,3
68	390,18	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 391,2

N°	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
69	434,13	[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 435,2
70	371,23	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	Diidrobrometo de piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina (intermediário C3) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 372,3
			Diidrobrometo de pipe-	

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
76	414,51	Éster metílico de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxílico	Diidrocloreto de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (intermediário C4) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 415,4
77	442,56	Éster metílico de ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxílico	Diidrocloreto de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (intermediário C4) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 443,4
78	432,50	Éster metílico de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxílico	Diidrocloreto de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (intermediário C4) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 433,3
79	448,95	Éster metílico de ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxílico	Diidrocloreto de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (intermediário C4) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 449,2
80	479,58	Éster metílico de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxílico	Diidrocloreto de éster metílico de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxílico (intermediário C4) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 480,3
81	439,48	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C5) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 440,3

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
82	489,55	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C5) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 490,3
83	362,86	2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol	Diidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol (intermediário C6) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 363,4
84	400,52	2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol	Diidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol (intermediário C6) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 401,4
85	387,48	2-[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol	Diidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol (intermediário C6) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 388,5
86	437,54	2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol	Diidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol (intermediário C6) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 438,6
87	370,45	Ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C7) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 371,2
88	390,87	Ácido 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C7) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 391,2

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
96	466,56	Éster de ácido 4-[4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etóxi-fenil metanossulfônico	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e éster de ácido 2-etóxi-4-formil-fenil metanossulfônico (intermediário D5)	[M+H] ⁺ 467,3
97	420,48	(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 421,3
98	414,51	[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 415,4
99	430,55	[1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-butóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D26)	[M+H] ⁺ 431,4
100	454,57	(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 455,3
101	416,52	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 417,4
102	402,49	3-[4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropóxi-fenol	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído (intermediário D27)	[M+H] ⁺ 403,4

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
103	444,58	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 445,4
104	434,51	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 435,4
105	495,42	[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 496,8
106	558,42	(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzaldeído (intermediário D14)	[M+H] ⁺ 559,2
107	481,60	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 482,4
108	447,49	(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-5-nitro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-etóxi-4-metóxi-5-nitro-benzaldeído (intermediário D28)	[M+H] ⁺ 448,2
109	401,51	(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etilamino-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C8) e 3-etilamino-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D29)	[M+H] ⁺ 402,4

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
110	428,55	[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il) -amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 429,5
111	445,01	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il) -amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 445,3
112	426,56	2-etóxi-4-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 427,3
113	458,58	{1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 459,4
114	452,60	[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil) - piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 453,2
115	492,66	[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il) -amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D18)	[M+H] ⁺ 493,4

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
116	454,61	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 455,3
117	440,59	3-isopropoxi-5-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3-hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído (intermediário D27)	[M+H] ⁺ 441,5
118	472,60	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 473,3
119	519,69	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-diidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediário C9) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 520,4
120	366,47	4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 367,2
121	370,43	4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 371,2

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
122	386,89	4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 387,3
123	382,47	4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 383,3
124	410,52	4-amino-2-[1-(3-isobutoxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-isobutoxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 411,4
125	410,52	4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-etóxi-4-isopropóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 411,4
126	438,58	4-amino-2-[1-[3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzaldeído (intermediário D22)	[M+H] ⁺ 439,3
127	400,46	4-amino-2-[1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 401,3

N°	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
128	394,48	2-[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-amino-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 395,3
129	410,52	4-amino-2-[1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-butóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D26)	[M+H] ⁺ 411,4
130	434,54	4-amino-2-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D18)	[M+H] ⁺ 435,4
131	396,49	4-amino-2-[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 397,3
132	382,47	4-amino-2-[1-(3-hidróxi-5-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído (intermediário D27)	[M+H] ⁺ 383,3
133	424,55	4-amino-2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 425,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
134	414,49	4-amino-2-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 415,4
135	430,94	4-amino-2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 431,3
136	475,40	4-amino-2-[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 476,6
137	538,39	4-amino-2-[1-(3-etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3-etóxi-4-iodo-5-metoximetóxi-benzaldeído (intermediário D14)	[M+H] ⁺ 539,3
138	461,57	4-amino-2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 462,6
139	430,94	4-amino-2-[1-(2-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrila	Diidrocloreto de 4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrila (intermediário C10) e 2-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D25)	[M+H] ⁺ 431,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
140	402,24	[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 403,3
141	406,22	[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 407,3
142	422,19	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 423,3
143	404,22	2-etóxi-4-[4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 405,3
144	418,24	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 419,3
145	446,27	[1-(3-etóxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-etóxi-4-isopropóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 447,3
146	474,3	{1-[3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-etóxi-4-(1-etil-propóxi)-benzaldeído (intermediário D22)	[M+H] ⁺ 475,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
147	436,23	{1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 437,3
148	430,24	[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 431,3
149	470,27	[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D18)	[M+H] ⁺ 471,3
150	432,25	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 433,3
151	418,24	3-isopropoxi-5-[4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3-hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído (intermediário D27)	[M+H] ⁺ 419,3
152	460,28	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 461,3
153	450,24	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 451,3

N°	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
154	466,21	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 467,3
155	510,16	[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 511,2
156	447,26	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 448,3
157	497,28	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 498,3
158	410,22	[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C11) e 2-fenil-3H-imidazola-4-carbaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 411,3
159	432,57	[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 433,3
160	436,53	[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 437,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
161	452,99	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 453,6
162	434,54	2-etóxi-4-{4-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenol	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 435,4
163	448,57	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 449,2
164	462,59	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 463,3
165	490,65	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 491,4
166	480,58	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 481,3
167	497,04	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C12) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 497,3

N°	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
168	403,53	[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 403,7
169	407,49	[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 407,7
170	423,95	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 423,7
171	405,50	2-etóxi-4-[4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 405,7
172	419,53	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 419,7
173	433,56	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 433,8
174	461,61	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 461,8

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
175	451,55	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 451,8
176	468,00	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 467,7
177	448,57	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 448,7
178	498,63	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (intermediário C13) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 498,9
179	445,57	4-{2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida	Diidrocloreto de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida (intermediário C14) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 445,8
180	449,53	4-{2-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida	Diidrocloreto de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida (intermediário C14) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 449,8
181	465,98	4-{2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida	Diidrocloreto de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida (intermediário C14) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 465,7

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
182	447,54	4-{2-[1-(3-etóxi-4-hidróxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida	Diidrocloreto de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida (intermediário C14) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 447,7
183	461,57	4-{2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida	Diidrocloreto de 4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida (intermediário C14) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 461,8
184	547,2	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 548,3
185	551,17	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 552,2
186	567,14	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 568,2

N°	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
187	549,18	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-hidróxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M-H] ⁻ 548,2
188	563,19	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 564,3
189	581,18	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 582,2
190	577,21	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 578,3
191	605,24	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M-H] 604,3

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
192	595,2	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 596,3
193	611,17	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M-H] ⁻ 610,2
194	592,22	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M-H] ⁻ 591,3
195	642,23	(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C15) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 643,3
196	597,22	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 598,3

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
197	599,2	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-hidróxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 600,2
198	613,21	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluoro-metóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 614,3
199	631,2	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluoro-metóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 632,3
200	655,26	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluoro-metóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 656,4
201	661,19	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluoro-metóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 662,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
202	642,24	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluoro-metóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 643,3
203	692,25	(4-trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	Diidrocloreto de (4-trifluoro-metóxi-fenil)-amida de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (intermediário C16) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M-H] ⁻ 691,3
204	470,54	[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina (intermediário C17) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 471,3
205	487,00	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina (intermediário C17) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 487,4
206	514,6	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de piperidin-4-il-(4,6,7-trimetóxi-quinazolin-2-il)-amina (intermediário C17) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 515,4
207	483,54	N ⁶ -[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-[1,3]dioxolo [4,5-g]quinazolina-6,8-diamina	Diidrocloreto de N ⁶ -piperidin-4-il-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina-6,8-diamina (intermediário C18) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 484,4

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
208	470,60	[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 471,4
209	491,01	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 491,3
210	472,57	2-etóxi-4-{4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenol	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 473,2
211	504,23	{1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 505,2
212	514,65	[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-isobutoxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e 3-isobutoxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 515,4
213	515,27	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 516,4

N°	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
214	557,67	N-(2,6-dietóxi-4-{4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida	Diidrocloreto de [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C19) e N-(2,6-dietóxi-4-formil-fenil)-acetamida (intermediário D30)	[M+H] ⁺ 558,4
215	525,46	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C20) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 525,2
216	521,04	[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C20) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 521,3
217	660,96	[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3,5-dietóxi-4-iodo-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C20) e 3,5-dietóxi-4-iodo-benzaldeído (intermediário D31)	[M+H] ⁺ 661,2
218	550,08	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina	Diidrocloreto de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C20) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 550,4
219	600,14	[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina (intermediário C20) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 600,4

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
220	519,69	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 520,4
221	523,65	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 524,4
222	540,11	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 540,3
223	535,69	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 536,4
224	549,72	[1-(3,4-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3,4-dietóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 550,4
225	563,74	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-etóxi-4-isopropóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 564,4

N°	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
226	565,71	2-{4-[4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etóxi-fenóxi}-etanol	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-etóxi-4-(2-hidróxi-etóxi)-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 566,4
227	549,72	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 4-metóxi-3-propóxi-benzaldeído (intermediário D7)	[M+H] ⁺ 550,5
228	553,68	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il}-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 554,3
229	547,70	[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 548,5
230	563,74	[1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-butóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D26)	[M+H] ⁺ 564,4
231	563,74	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-isobutoxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 564,4

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
232	597,76	[1-(3-benzilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-benzilóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 598,4
233	583,70	2-{4-[4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etóxi-5-fluoro-fenóxi-etanol	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 5-etóxi-2-fluoro-4-(2-hidróxi-etóxi)-benzaldeído (intermediário D32)	[M+H] ⁺ 584,3
234	587,76	(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D18)	[M+H] ⁺ 588,4
235	549,72	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 550,4
236	577,77	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 578,4
237	567,71	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 568,4

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
238	584,16	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 584,3
239	628,62	[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 628,3
240	614,79	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 615,4
241	496,05	(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C22) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 496,4
242	500,02	(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C22) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 500,2
243	544,07	(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C22) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 544,3

N°	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
244	541,10	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C22) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 541,3
245	591,16	(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C22) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 591,5
246	521,66	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 522,3
247	525,62	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 526,3
248	542,08	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 542,2
249	523,63	4-[4-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etóxi-fenol	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 524,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
250	537,66	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 538,3
251	565,71	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-etóxi-4-isopropóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 566,3
252	551,69	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 4-metóxi-3-propóxi-benzaldeído (intermediário D7)	[M+H] ⁺ 552,3
253	555,65	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-[3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzil]-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-(2-fluoro-etóxi)-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 556,3
254	549,67	[1-(3-alilóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-alilóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 550,3
255	565,71	[1-(3-butóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-butóxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D26)	[M+H] ⁺ 566,3

Nº	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
256	565,71	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-isobutoxi-4-metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 566,3
257	589,74	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 8-etóxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário D18)	[M+H] ⁺ 590,3
258	551,69	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 552,3
259	537,66	3-[4-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropóxi-fenol	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3-hidróxi-5-isopropóxi-benzaldeído (intermediário D27)	[M+H] ⁺ 538,3
260	579,74	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 580,3
261	569,68	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 570,3

N°	Peso Molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
262	586,13	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 586,3
263	630,59	[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 632,2
264	566,70	[1-(4-amino-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 4-amino-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D24)	[M+H] ⁺ 567,3
265	616,76	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 617,3
266	529,64	(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C23) e 2-fenil-3H-imidazola-4-carbaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 530,3
267	470,24	[1-(3-etóxi-4-metóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4-fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C24) e 3-etóxi-4-metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 470,5

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
268	484,26	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4-fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C24) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 484,4
269	512,29	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4-fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C24) e 3,5-diisopropóxi-benzaldeído (intermediário D10)	[M+H] ⁺ 512,5
270	387,48	(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 3-etóxi-4-metil-benzaldeído (intermediário D2)	[M+H] ⁺ 388,3
271	391,45	(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 3-etóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D16)	[M+H] ⁺ 392,4
272	407,90	[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 4-cloro-3-etóxi-benzaldeído (intermediário D3)	[M+H] ⁺ 408,3
273	417,51	[1-(3,4-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 3,4-dietóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 418,2
274	417,51	(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(4-metóxi-3-propóxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 4-metóxi-3-propóxi-benzaldeído (intermediário D7)	[M+H] ⁺ 418,2

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
275	421,47	(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)- {1-[3-(2-fluoro- etóxi)-4-metóxi- benzil]-piperidin-4- il}-amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 3-(2-fluoro- etóxi)-4-metóxi- benzaldeído (intermediário D8)	[M+H] ⁺ 422,2
276	415,49	[1-(3-alilóxi-4- metóxi-benzil)- piperidin-4-il]-(4,6- dimetóxi- [1,3,5]triazin-2-il)- amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 3-alilóxi-4- metóxi-benzaldeído (intermediário D17)	[M+H] ⁺ 416,4
277	431,54	[1-(3-butóxi-4-metóxi- benzil)-piperidin-4- il]-(4,6-dimetóxi- [1,3,5]triazin-2-il)- amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 3-butóxi-4- metóxi-benzaldeído (intermediário D26)	[M+H] ⁺ 432,4
278	431,54	(4,6-dimetóxi- [1,3,5]triazin-2-il)- [1-(3-isobutoxi-4- metóxi-benzil)- piperidin-4-il]-amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 3-isobutoxi-4- metóxi-benzaldeído (intermediário D9)	[M+H] ⁺ 432,3
279	465,55	[1-(3-benzilóxi-4- metóxi-benzil)- piperidin-4-il]-(4,6- dimetóxi- [1,3,5]triazin-2-il)- amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 3-benzilóxi-4- metóxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 466,3
280	447,54	(4,6-dimetóxi- [1,3,5]triazin-2-il)- {1-[5-etóxi-2-(2- metóxi-etóxi)-benzil]- piperidin-4-il}-amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 5-etóxi-2-(2- metóxi-etóxi)- benzaldeído (intermediário D33)	[M+H] ⁺ 448,2

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
281	417,51	[1-(3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D19)	[M+H] ⁺ 418,2
282	435,50	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 436,3
283	496,41	[1-(4-bromo-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 4-bromo-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D23)	[M+H] ⁺ 498,3
284	482,58	[1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C25) e 3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário D21)	[M+H] ⁺ 483,3
285	643,80	[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 644,5
286	521,66	4-[4-(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etóxi-fenol	Diidrocloreto de (6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C21) e 3-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (comercialmente disponível)	[M+H] ⁺ 522,5

Nº	Peso Mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
287	511,60	[1-(2,6-dietóxi-4'- fluoro-bifenil-4- ilmetil)-piperidin-4- il]- (4,6-dimetóxi- [1,3,5]triazin-2-il)- amina	Diidrocloreto de (4,6- dimetóxi-[1,3,5]triazin- 2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário C25) e 2,6-dietóxi-4'- fluoro-bifenil-4- carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 512,4

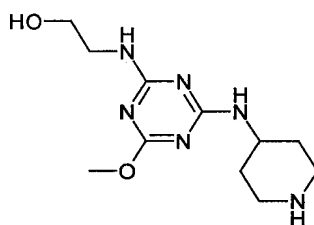
Os intermediários triazina e pirimidina piperidina C26 a C35 foram preparados seguindo a literatura precedente ou como descrito abaixo.

Síntese dos intermediários de Triazina e Pirimidina

5 Piperidina C26 a C35 a serem usados na Tabela 4

Intermediário C26

2-[4-Metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-r[1,3,5]triazin-2-
ilaminol-etanol



10 Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-Cloro-6-
metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de 2,4-dicloro-6-metóxi-1,3,5-triazina (10,0 g, 55,6 mmol, 1,0 equivalente) e éster terc-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (11,4 g, 55,6 mmol, 1,0 equivalente) em acetonitrila (300 mL) foi adicionado gotas a gota N-etil diisopropilamina (48,5 mL, 36,6 g, 278 mmol, 5,0 equivalentes) mantendo a

temperatura abaixo de 25°C. Após agitação da mistura de reação a temperatura ambiente por 16 h, a mistura heterogênea foi vertida sobre água gelada e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 11,4 g (60%) do composto de título como uma espuma bege. MS (ISP): 344,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-Hidróxi-etilamino)-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,03 g, 3,0 mmol, 1,0 equivalente) em acetonitrila (45 mL) foi adicionado N-etil diisopropilamina (1,56 mL, 1,18 g, 9,0 mmol, 3,0 equivalente) a temperatura ambiente, seguido por 2-amino-etanol (0,36 mL, 0,37 g, 6,0 mmol, 2,0 equivalente). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 3,5 h, então vertida em gelo picado e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, então secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para

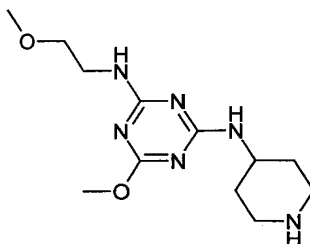
proporcionar 1,00 g (90%) do composto de título como uma espuma incolor. MS (ISP): 369,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A uma solução agitada de éster butílico de ácido
 5 4-[4-(2-hidróxi-etilamino)-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilami-
 no]-piperidina-1-carboxílico (1,00 g, 2,7 mmol, 1,0
 equivalente) em etanol (30 mL) foi adicionado 4 M HCl em
 dioxano (3,40 mL, 13,6 mmol, 5,0 equivalentes) gota a gota.
 A mistura de reação foi subsequentemente agitada a
 10 temperatura ambiente por 72 h e a 80°C por 2 h. A mesma foi
 então resfriada a temperatura ambiente, vertida em água
 gelada e o pH foi ajustado para 9-10 por adição de uma
 solução saturada de carbonato de potássio. A solução foi
 extraída seis vezes com uma mistura dediclorometano/
 15 isopropanol (4:1). As camadas orgânicas combinadas foram
 concentradas por evaporação sob pressão reduzida para
 produzir 0,60 g (83%) do composto de título como um óleo
 amarelo. MS (ISP): 269,2 $[M+H]^+$.

Intermediário C27

20 6-Metóxi-N-(2-metóxi-etil)-N'-piperidin-4-il-
[1,3,5]triazina-2,4-diamina

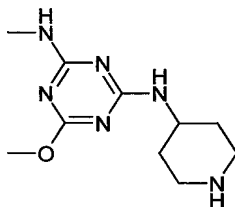


O composto foi preparado de forma análoga à síntese do éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-hidróxi-

etilamino)-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 2) a partir do éster terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 1) e 2-metóxi-etilamina, seguido por clivagem de BOC de modo análogo ao procedimento descrito para 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26 / etapa 3). MS (ISP): 283,0 [M+H]⁺.

Intermediário C28

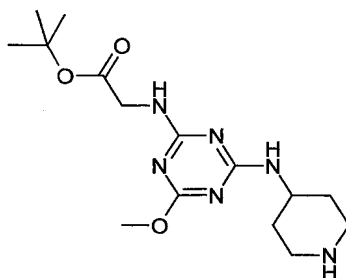
10 6-Metóxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-
diamina



O composto foi preparado de forma análoga à síntese de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-hidróxi-etilamino)-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 2) a partir do ácido terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 1) e metilamina (12 M solução em água) e N-etil diisopropilamina em acetonitrila a temperatura ambiente, seguido por clivagem de BOC de modo análogo ao procedimento descrito para 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26 / etapa 3). MS (ISP): 239,1.

Intermediário C29

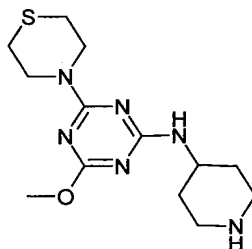
Éster terc-butílico de ácido [4-Metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilaminol-acético



O composto foi preparado de forma análoga à
 5 síntese do éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-hidróxi-etilamino)-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 2) a partir do éster
 terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/
 10 etapa 1) e *terc*-butil glicinato e N-etil diisopropilamina em acetonitrila a 50°C, seguido por clivagem de BOC com 4 M HCl em dioxano e metanol a temperatura ambiente de modo
 análogo ao procedimento descrito para 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol
 15 (intermediário C26/etapa 3). MS (ISP): 339,2 [M+H]⁺.

Intermediário C30

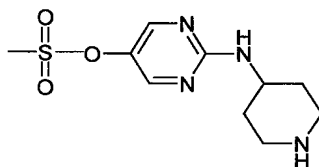
(4-Metóxi-6-tiomorforin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina



O composto foi preparado de forma análoga à síntese de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-hidróxi-etilamino)-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 2) a partir de éster
 5 terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C26/etapa 1) e tiomorfolina e N-etil diisopropilamina em acetonitrila a 50°C, seguido por clivagem de BOC com 4 M HCl em dioxano e metanol a temperatura ambiente de modo
 10 análogo ao procedimento descrito para 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26 / etapa 3). MS (ISP): 311,0 [M+H]⁺.

Intermediário C31

Éster de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il
 15 metanossulfônico



Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido 4-(5-Bromo-pirimidin-
2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de 5-bromo-2-cloropirimidina (10,0 g, 51,7 mmol, 1,0 equivalente) e éster terc-butílico
 20 de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (10,6 g, 51,7 mmol, 1,0 equivalente) em acetonitrila (250 mL) foi adicionado a temperatura ambiente gotas a gota N-etil diisopropilamina (45,2 mL 34,4 g, 266 mmol, 5,1 equivalentes). Então, a mistura de reação foi aquecida ao
 25 refluxo por 16 h, vertida em gelo picado e extraída duas

vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 14,4 g (78%) do composto de título como um sólido incolor. MS (ISP): 357,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 2: Éster terc-butílico de ácido 4-(5-Hidróxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (12,4 g, 34,8 mmol, 1,0 equivalente) em dioxano (100 mL) foi adicionado bis(pinacolato)diboron (13,25 g, 52,2 mmol, 1,5 equivalente) e acetato de potássio (10,4 g, 105 mmol, 3,0 equivalente). Após 15 min, cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (1,47 g, 2,1 mmol, 0,06 equivalente) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida até 90°C. Após 3 h, a mistura de reação foi resfriada a 0°C e ácido acético glacial (3,02 mL, 3,17 g, 52,2 mmol, 1,5 equivalente) foi adicionado, seguido por uma solução de 30% de peróxido de hidrogênio em água (6,58 mL, 7,44 g, 76,5 mmol, 1,5 equivalente) e então aquecida até temperatura ambiente. Após 16 h, a mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica

eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 6,81 g (66%) do composto de título como uma espuma amarela. MS (ISP): 295,3 [M+H]⁺.

5 Etapa 3: Éster terc-butílico de ácido 4-(5-
metanossulfonilóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-
carboxílico

A uma solução agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(5-hidróxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,74 g, 2,5 mmol, 1,0 equivalente) em diclorometano
 10 (20 mL) foram adicionadas N-etil diisopropilamina (1,09 mL, 0,82 g, 6,3 mmol, 2,5 equivalente), seguido por cloreto de metanossulfonila (0,24 mL, 0,35 g, 3,0 mmol, 1,2 equivalente). Após agitação por 4 h, a mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída duas vezes com
 15 diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, então secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para
 20 proporcionar 0,87 g (93%) do composto de título como uma espuma incolor. MS (ISP): 373,1 [M+H]⁺.

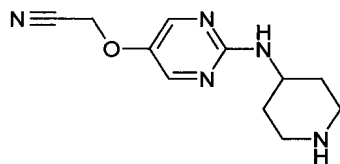
Etapa 4: Éster de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-
5-il metanossulfônico

A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-
 25 (5-metanossulfonilóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,85 g, 2,3 mmol, 1,0 equivalente) em etanol (15 mL) foi adicionado 4 M HCl em dioxano (2,85 mL, 11,4 mmol, 5,0 equivalente) e a mistura foi aquecida até 50°C. Após 16 h, a mistura de reação foi resfriada a temperatura

ambiente, então vertida em água gelada e o pH foi ajustado para 9-10 por adição de uma solução saturada de carbonato de potássio. Então, a referida solução foi extraída três vezes com diclorometano/ isopropanol (4:1). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas por evaporação sob pressão reduzida para produzir 0,62 g (99%) do composto de título como um sólido incolor. MS (ISP): 273,0 [M+H]⁺.

Intermediário C32

[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetonitrila



10 Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido 4-(5-Cianometóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(5-hidróxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,74 g, 2,5 mmol, 1,0 equivalente; intermediário C31/etapa 2) em DMF (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,05 g, 7,5 mmol, 3,0 equivalente), seguido por bromoacetonitrila (0,21 mL, 0,37 g, 3,0 mmol, 1,2 equivalente). Após 90 min, a mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída duas vezes com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,70 g (84%) do

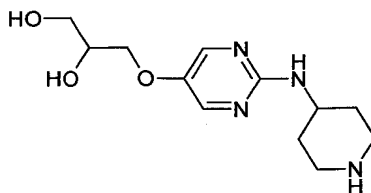
composto de título como um sólido amarelo claro. MS (ISP): 334,3 [M+H]⁺.

Etapas 2:

A uma solução agitada de éster terc-butílico de
 5 ácido 4-(5-cianometóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-
 carboxílico (0,67 g, 2,0 mmol, 1,0 equivalente) em
 diclorometano (15 mL) foi adicionado gota a gota 90% de
 ácido trifluoroacético (1,82 mL, 2,55 g, 20 mmol, 10
 10 equivalente) e a reação foi agitada a temperatura ambiente
 por 16 h. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo
 dividido entre água e diclorometano. O pH da fase aquosa
 foi ajustado para 9-10 por adição de uma solução saturada
 de carbonato de potássio e a mistura extraída três vezes
 com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram
 15 lavadas com água, secas sobre MgSO₄, filtradas e
 concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto
 bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica
 eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol (+ 25%
 amônia em água) para proporcionar 0,32 g (69%) do composto
 20 de título como um óleo incolor. MS (ISP): 234,0 [M+H]⁺.

Intermediário C33

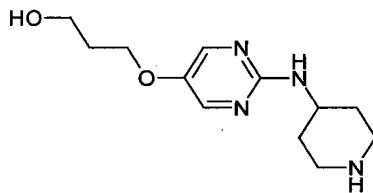
rac-3-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propano-
 1,2-diol



O composto de título foi preparado de forma análoga à síntese de éster terc-butílico de ácido 4-(5-cianometóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C32/etapa 1) a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(5-hidróxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C31/etapa 2) por reação com éster 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil de ácido *rac*-tolueno-4-sulfônico (comercialmente disponível) e carbonato de potássio em DMF a temperatura ambiente por 48 h, seguido por clivagem de BOC e isopropilideno com 4 M HCl em dioxano e etanol a 60°C de modo análogo ao procedimento descrito para 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26/etapa 3) e subsequente cromatografia de troca de íon em Q-Sepharose Fast Flow. MS (ISP): 269,1 [M+H]⁺.

Intermediário C34

3-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propan-1-ol

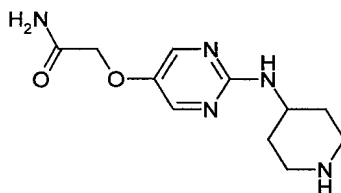


O composto foi preparado de forma análoga à síntese de éster terc-butílico de ácido 4-(5-cianometóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C32/etapa 1) a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(5-hidróxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C31/etapa 2) por reação com *rac*-2-(3-bromopropóxi) tetraidro-2H-piran (comercialmente disponível)

e carbonato de potássio em DMF a 100°C, seguido por clivagem de BOC e THP com 90% de ácido trifluoro acético em diclorometano a temperatura ambiente por 16 h de modo análogo ao procedimento descrito para [2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetonitrila (intermediário C32 /etapa 2). MS (ISP): 253,0 [M+H]⁺.

Intermediário C35

2-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-acetamida



O composto foi preparado de forma análoga à síntese de éster terc-butílico de ácido 4-(5-cianometóxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C32/etapa 1) a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(5-hidróxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (intermediário C31/etapa 2) por reação com 2-bromo-acetamida e carbonato de potássio em DMF a temperatura ambiente, seguido por clivagem de BOC com 4 M HCl em dioxano e DMF a 85°C de modo análogo ao procedimento descrito para 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26/etapa 3). MS (ISP): 252,0 [M+H]⁺.

Exemplo 288

2-{4-[1-(3,5-Dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol

A uma solução de 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (0,19 g, 0,71

mmol, 1,0 equivalente; intermediário C26) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (0,17 g, 0,78 mmol, 1,1 equivalente; intermediário D12) em etanol (10 mL) sob uma atmosfera de Ar foi adicionado N-etil diisopropilamina (0,28 mL, 0,21 g, 1,63 mmol, 2,29 equivalente) e ácido acético glacial (0,10 mL, 0,10 g, 1,67 mmol, 2,35 equivalente) e a mistura aquecida a 50°C por 2 h. Após resfriamento a 30°C, cianoboroidreto de sódio (0,12 g, 1,91 mmol, 2,7 equivalente) foi adicionado e a mistura de reação aquecido a 50°C por 1,5 h. A mesma foi então vertida em gelo picado, o pH da fase aquosa ajustado para ~ 10 por adição de uma solução saturada de carbonato de sódio e a mistura extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,15 g (45%) do composto de título como um óleo amarelo. MS (ISP): 465,2 [M+H]⁺.

Exemplos 289 a 314

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 288 derivados adicionais de triazina e pirimidina foram sintetizados a partir de 2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26), 6-metóxi-N-(2-metóxi-etil)-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C27), 6-metóxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C28), éster terc-butílico de ácido de ácido [4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]

-acético (intermediário C29), (4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C30), éster de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il metanossulfônico (intermediário C31), [2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetonitrila (intermediário C32), rac-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propano-1,2-diol (intermediário C33), 3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propan-1-ol (intermediário C34) e 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetamida (intermediário C35) e o intermediário benzaldeído respectivo como indicado na Tabela 4. Os resultados são compilados na Tabela 4 e compreendem os exemplos 289 ao exemplo 314.

Tabela 4

Nº	Peso molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
289	480,99	2-{4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil) - piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol	2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 481,2
290	540,64	2-{4-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol	2-[4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediário C26) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 541,4
291	478,57	N-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-(2-metóxi-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina	6-metóxi-N-(2-metóxi-etil)-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C27) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 479,1

Nº	Peso molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
292	495,02	N-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-(2-metóxi-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina	6-metóxi-N-(2-metóxi-etil)-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C27) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 495,3
293	554,66	N-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-(2-metóxi-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina	6-metóxi-N-(2-metóxi-etil)-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C27) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 555,3
294	434,51	N-[1-(3,5-dietóxi-4'-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina	6-metóxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C28) e 3,5-dietóxi-4'-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 435,2
295	450,97	N-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina	6-metóxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C28) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 451,1
296	510,61	N-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metóxi-N'-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina	6-metóxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediário C28) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 511,4
297	534,63	Éster terc-butílico de ácido {4-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	Éster terc-butílico de ácido [4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-acético (intermediário C29) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 535,2

Nº	Peso molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
298	551,08	Éster terc-butílico de ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	Éster terc-butílico de ácido [4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-acético (intermediário C29) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 551,3
299	610,73	Éster terc-butílico de ácido {4-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	Éster terc-butílico de ácido [4-metóxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-acético (intermediário C29) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 611,3
300	506,64	[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C30) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 507,3
301	523,10	[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C30) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 523,3
302	582,74	[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	(4-metóxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário C30) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 583,3
303	468,55	Éster de ácido 2-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il metanossulfônico	Éster de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il metanossulfônico (intermediário C31) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 469,3

N°	Peso mole- cular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
304	485,00	Éster de ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il metanossulfônico	Éster de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il metanossulfônico (intermediário C31) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 485,2
305	544,65	Éster de ácido 2-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il metanossulfônico	Éster de ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il metanossulfônico (intermediário C31) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 545,2
306	429,49	{2-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetonitrila	[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetonitrila (intermediário C32) e 3,5-dietóxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário D12)	[M+H] ⁺ 430,4
307	445,95	{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetonitrila	[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetonitrila (intermediário C32) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 446,3
308	505,59	{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetonitrila	[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetonitrila (intermediário C32) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 506,2
309	480,99	rac-3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-propano-1,2-diol	rac-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propano-1,2-diol (intermediário C33) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 481,2

Nº	Peso molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
310	540,63	rac-3-{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-propano-1,2-diol	rac-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propano-1,2-diol (intermediário C33) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 541,2
311	464,99	3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-propan-1-ol	3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propan-1-ol (intermediário C34) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 465,2
312	524,63	3-{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-propan-1-ol	3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-propan-1-ol (intermediário C34) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 525,1
313	463,96	2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetamida	2-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetamida (intermediário C35) e 4-cloro-3,5-dietóxi-benzaldeído (intermediário D20)	[M+H] ⁺ 464,2
314	523,61	2-{2-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilóxi}-acetamida	2-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilóxi]-acetamida (intermediário C35) e 2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário D34)	[M+H] ⁺ 524,3

Exemplo 315

Ácido {4-[1-(3,5-Dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético

A uma solução agitada de éster terc-butílico de
5 ácido {4-[1-(3,5-dietóxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético (0,09 g, 0,2 mmol, 1,0 equivalente; exemplo 297) em THF/metanol

(1:1) (4 mL) foi adicionado gotas a gota a 1 M solução de LiOH em água (0,42 mL, 0,42 mmol, 2,1 equivalente). Após 16 h, a mistura de reação foi vertida em água gelada, o pH ajustado para 3-4 com HCl diluído e a mistura extraída três vezes com diclorometano/isopropanol (4:1). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas por evaporação sob pressão reduzida para produzir 0,031 g (32%) do composto de título como um sólido incolor. MS (ISN): 477,2 [M-H]⁻.

Exemplos 316 e 317

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 315 derivados adicionais de triazina foram sintetizados a partir de éster terc-butílico de ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético (exemplo 298) e a partir de éster terc-butílico de ácido {4-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético (exemplo 299) como indicado na Tabela 5. Os resultados são compilados na Tabela 5 e compreendem o exemplo 316 e o exemplo 317.

Tabela 5

Nº	Peso molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
316	494,98	Ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	Éster terc-butílico de ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético (exemplo 298)	[M+H] ⁺ 495,2

N°	Peso molecular	Nome do composto	Materiais de partida	ISP ou ISN [M+H] ⁺ ou [M-H] ⁻ encontrado
317	554,62	Ácido {4-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	Éster terc-butílico de ácido {4-[1-(2,6-dietóxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metóxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético (exemplo 299)	[M-H] ⁻ 553,2

Exemplo A

Tabletes revestidos de filme contendo os ingredientes a seguir podem ser fabricados de modo convencional:

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tablete</u>	
	Grão:		
	Composto de fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
	Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
10	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
	Amido glicolato de sódio	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso do Grão)	120,0 mg	350,0 mg
	Revestimento de filme:		
15	Hidróxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
	Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com amido glicolato de sódio e estearato de magnésio e comprimido para produzir grãos de 120 mg ou 350 mg respectivamente. Os grãos são laqueados com uma solução aquosa/suspensão do revestimento de filme acima mencionado.

Exemplo B

Cápsulas contendo os ingredientes a seguir podem ser fabricadas de modo convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto de fórmula I	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções de injeção podem ser dotadas da composição a seguir:

Composto de fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sódio	para obter um pH final de 7
Água para soluções de injeção	ad 1,0 mL

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia contendo os ingredientes a seguir podem ser fabricadas de modo convencional:

Conteúdo das cápsulas		
5	Composto de fórmula 1	5,0 mg
	Cera amarela	8,0 mg
	Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
	Óleos vegetais parcialmente hidrogenados	34,0 mg
10	Óleo de soja	110,0 mg
	Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg
	Cápsula de gelatina	
	Gelatina	75,0 mg
	Glicerol 85 %	32,0 mg
15	Karion 83	8,0 mg
		(matéria seca)
	Dióxido de titânio	0,4 mg
	Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão aquecida de outros ingredientes e a mistura é preenchida em cápsulas de gelatina macia de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina macia preenchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

Exemplo E

25 Sachês contendo os ingredientes a seguir podem ser fabricados de modo convencional:

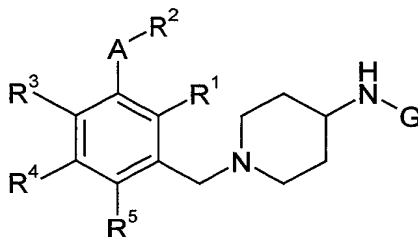
Composto de fórmula I	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcristalina	

	(AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carbóximetil celulose de sódio	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
	Estearato de magnésio	10,0 mg
5	Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carbóximetil celulose de sódio e granulada com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os
10 aditivos aromatizantes e preenchidos em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula



caracterizados pelo fato de que:

A é -O- ou -NH-;

5 R^1 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alcóxi de C_{1-7} e halogênio;

R^2 é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{2-7} , alquenila de C_{2-7} , halo-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} , e benzila, ou, caso R^3 e R^4 formem um anel,
10 R^2 pode ser também metila;

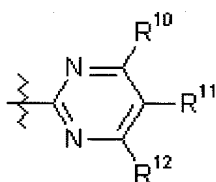
R^3 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , hidroxila, alcóxi de C_{1-7} , alquenilóxi de C_{2-7} , hidróxi-alcóxi de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , -O-ciclo-alquila de C_{3-7} , halogênio, halo-
15 alquila de C_{1-7} , -C(O)OR⁶, em que R⁶ é alquila de C_{1-7} , -NH-C(O)-R⁷, em que R⁷ é alquila de C_{1-7} , -S(O)-R⁸, em que R⁸ é alquila de C_{1-7} , -O-SO₂-R⁹, em que R⁹ é alquila de C_{1-7} , fenila substituída com halogênio, amino e pirrolila;

R^4 é selecionado no grupo que consistem em
20 hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C_{1-7} , amino, nitro, hidróxi-alcóxi de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , e -O-benzila; ou R^3 e R^4 são ligados entre si para formar um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles

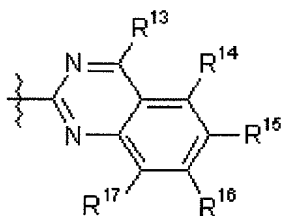
estão anexados, e R^4 , juntos, são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^5 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi de C_{1-7} e alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} ;

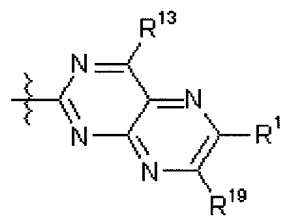
G é selecionado entre os grupos



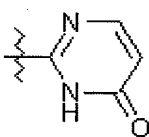
G1



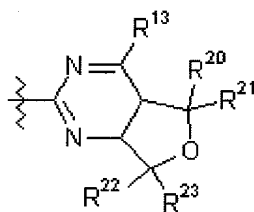
G2



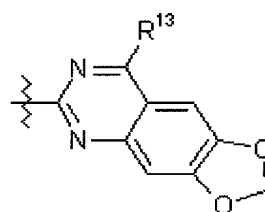
G3



G4

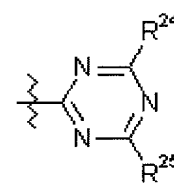


G5



G6

ou



G7

onde

R^{10} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-\text{COOH}$, $-\text{OR}^{26}$, em que R^{26} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio,

-C(O)OR²⁷, em que R²⁷ é alquila de C₁₋₇, tiazolila, tienila, e azetidínla, ou, caso R¹¹ seja ciano, R¹⁰ pode ser também amino;

R¹¹ é selecionado no grupo que consiste em
 5 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, ciano, nitro, -COOH, -CONHR²⁸, em que R²⁸ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇,
 10 alcóxi de C₁₋₇, halogênio e halo-alcóxi de C₁₋₇, -OR³⁰, em que R³⁰ é selecionado no grupo que consiste em hidróxi-alquila de C₁₋₇, ciano-alquila de C₁₋₇, alquil(C₁₋₇)-sulfonila e -CH₂-CONH₂, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em
 15 alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇,
 -COOH e -CONH₂, e piridila;

R¹² é selecionado no grupo que consiste em
 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-
 20 alquila de C₁₋₇, -COOR²⁸, em que R²⁸ é hidrogênio ou alquila de C₁₋₇, e hidróxi-alquil(C₁₋₇)-amino;

R¹³ é selecionado no grupo que consiste em
 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇,
 25 fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇ e -COOH, -OR²⁹, em que R²⁹ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila

substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila;

R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , um independentemente dos
5 outros, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, hidroxila, e alcóxi de C_{1-7} ;

R^{18} e R^{19} , um independentemente do outro, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

10 R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , um independentemente dos outros, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{24} e R^{25} , um independentemente do outro, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , tiomorfolinila e

15 $-NHR^{31}$, em que R^{31} é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , hidróxi-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} e $-CH_2-COOR^{32}$, em que R^{32} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

20 2. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que A é O.

3. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é hidrogênio ou halogênio.

25 4. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** pelo fato de que R^2 é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{2-7} , alquenila de C_{2-7} , halo-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} e benzila.

5. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** pelo fato de que R^2 é selecionado no grupo que consiste em etila, propila, isopropila, alila, 2-flúor-etila, metóxi-
5 metila, butila, isobutila e benzila.

6. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , hidroxila, alcóxi de C_{1-7} ,
10 alquenilóxi de C_{2-7} , hidróxi-alcóxi de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , -O- C_{3-7} -ciclo-alquila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , -C(O)OR⁶, em que R⁶ é alquila de C_{1-7} , -NH-C(O)-R⁷, em que R⁷ é alquila de C_{1-7} , -S(O)-R⁸, em que R⁸ é alquila de C_{1-7} , -O-SO₂-R⁹, em que R⁹ é alquila de C_{1-7} , amino
15 e pirrolila.

7. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C_{1-7} e halogênio.

20 8. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é halogênio.

9. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** pelo
25 fato de que R^3 é fenila substituída com halogênio.

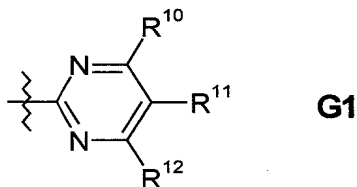
10. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que R^4 é selecionado no grupo que consiste em

hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C₁₋₇, nitro, alcóxi(C₁₋₇)-alcóxi de C₁₋₇, e -O-benzila.

11. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** pelo fato de que R³ e R⁴ estão ligados entre si para formar um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão anexados, e R³ e R⁴, juntos, são -CH=CH-CH=CH- ou -O-C(CH₃)₂-CH=CH-.

12. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados** pelo fato de que R⁵ é hidrogênio.

13. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo fato de que G é



15 e onde

R¹⁰ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇ e -COOH, -OR²⁶, em que R²⁶ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio,

-C(O)OR²⁷, em que R²⁷ é alquila de C₁₋₇, tiazolila, tienila, e azetidinila, ou, caso R¹¹ seja ciano, R¹⁰ pode ser também amino;

R¹¹ é selecionado no grupo que consiste em
 5 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇,
 ciano, nitro, -COOH, -CONHR²⁸, em que R²⁸ é selecionado no
 grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila
 não-substituída e fenila substituída com um a três grupos
 selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇,
 10 alcóxi de C₁₋₇, halogênio e halo-alcóxi de C₁₋₇, -OR³⁰, em
 que R³⁰ é selecionado no grupo que consiste em hidróxi-
 alquila de C₁₋₇, ciano-alquila de C₁₋₇, alquil(C₁₋₇)-sulfonila
 e -CH₂-CONH₂, fenila não-substituída, fenila substituída
 com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em
 15 alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de
 C₁₋₇,
 -COOH e -CONH₂, e piridila;

R¹² é selecionado no grupo que consiste em
 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-
 20 alquila de C₁₋₇, -COOR²⁸, em que R²⁸ é hidrogênio ou alquila
 de C₁₋₇, e hidróxi-alquil(C₁₋₇)-amino.

14. Compostos da fórmula I, de acordo com
 qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados** pelo
 fato de que

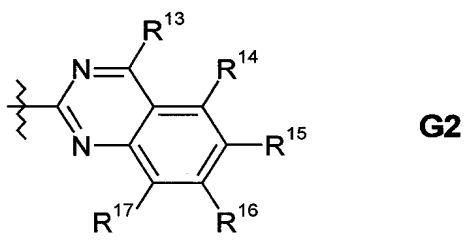
25 R¹⁰ é hidrogênio ou alquila de C₁₋₇;

R¹¹ é selecionado no grupo que consiste em
 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, -COOH, -CONH₂, fenila não-
 substituída, fenila substituída com um a três grupos
 selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇,

alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, -COOH e -CONH₂, e piridila; e

R¹² é hidrogênio ou alquila de C₁₋₇.

15. Compostos da fórmula I, de acordo com
5 qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo fato de que G é



e em que

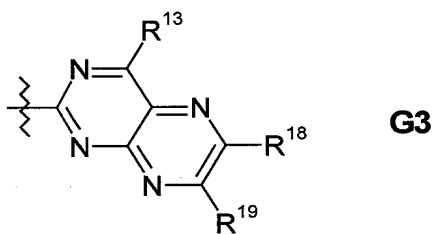
R¹³ é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, amino,
10 piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇, halogênio, halo-alquila de C₁₋₇ e -COOH, -OR²⁹, em que R²⁹ é selecionado no grupo que consiste em
15 hidrogênio, alquila de C₁₋₇, fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C₁₋₇, alcóxi de C₁₋₇ e halogênio, tiazolila, piridila e tienila; e

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são, um independentemente dos
20 outros, selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C₁₋₇, halogênio, hidroxila, e alcóxi C₁₋₇.

16. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 15, **caracterizados** pelo fato de que R^{15} e R^{16} são alcóxi de C_{1-7} .

17. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 15 ou 16, **caracterizados** pelo fato de que R^{13} é piperidinila ou morfolinila.

18. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo fato de que G é

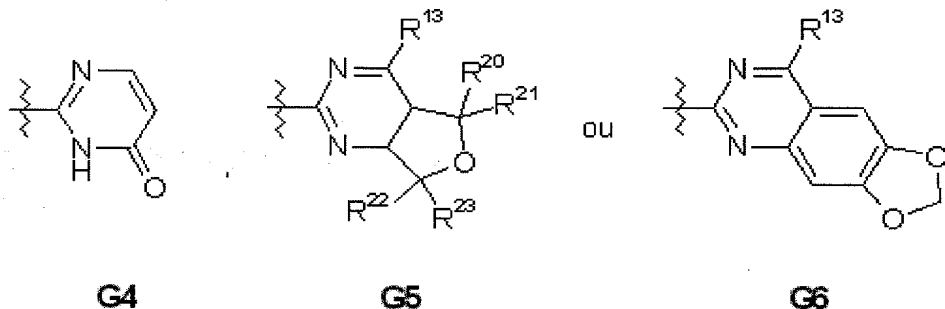


e em que

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{29}$, em que R^{29} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila; e

R^{18} e R^{19} são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila de C_{1-7} .

19. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo
5 fato de que G é

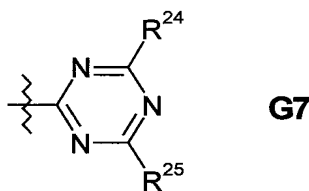


e em que

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} ,
10 fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{29}$, em que R^{29} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila
15 substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila; e

R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} são, um independentemente dos outros, hidrogênio ou alquila de C_{1-7} .

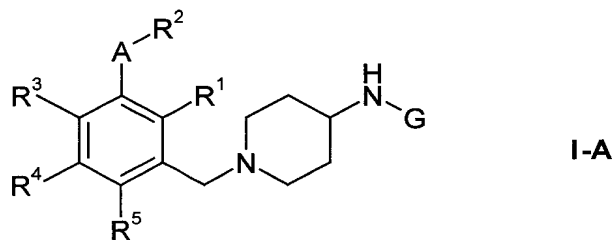
20 20. Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo fato de que G é



e em que R^{24} e R^{25} são, um independentemente do outro, selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , tiomorfolinila e $-NHR^{31}$, em que R^{31} é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , hidróxi-alquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alquila de C_{1-7} e $-CH_2-COOR^{32}$, em que R^{32} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} .

21. Compostos da formula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 20, **caracterizados** pelo fato de que R^{24} e R^{25} , um independentemente do outro, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} e alcóxi de C_{1-7} .

22. Compostos da formula I, de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula



caracterizados pelo fato de que

15 A é $-O-$ ou $-NH-$;

R^1 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alcóxi de C_{1-7} e halogênio;

R^2 é selecionado no grupo que consiste em alquila de C_{2-7} , alquenila de C_{2-7} , haloalquila de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-

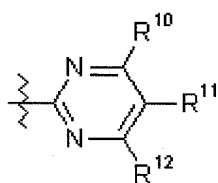
alquila de C_{1-7} , e benzila, ou, caso R^3 e R^4 formem um anel, R^2 pode ser também metila;

R^3 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , hidroxila, alcóxi de C_{1-7} ,
 5 alquêníloxi de C_{2-7} , hidróxi-alcóxi de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})alcóxi de C_{1-7} , $-O-C_{3-7}$ -ciclo-alquila, halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-C(O)OR^6$, em que R^6 é alquila de C_{1-7} , $-NH-C(O)-R^7$, em que R^7 é alquila de C_{1-7} , $-S(O)-R^8$, em que R^8 é alquila de C_{1-7} , $-O-SO_2-R^9$, em que R^9 é alquila de C_{1-7} , amino
 10 e pirrolila;

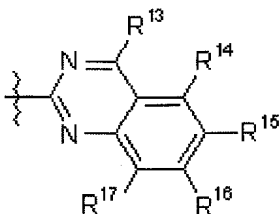
R^4 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alcóxi de C_{1-7} , amino, nitro, hidróxi-alcóxi de C_{1-7} , alcóxi(C_{1-7})-alcóxi de C_{1-7} , e $-O$ -benzila; ou R^3 e R^4 estão ligados entre si para formar um
 15 anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão anexados, e R^3 e R^4 , juntos, são $-CH=CH-CH=CH-$ ou $-O-C(CH_3)_2-CH=CH-$;

R^5 é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi de C_{1-7} e alcóxi(C_{1-7})-alcóxi
 20 de C_{1-7} ;

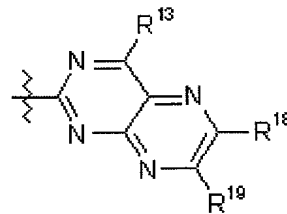
G é selecionado entre os grupos



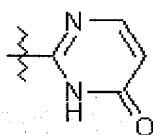
G1



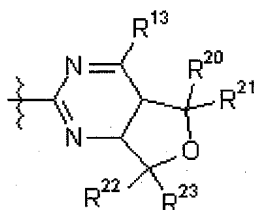
G2



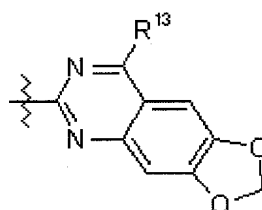
G3



G4

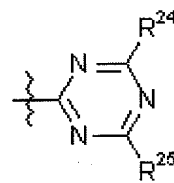


G5



G6

ou



G7

onde

R^{10} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{26}$, em que R^{26} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, $-C(O)OR^{27}$, em que R^{27} é alquila de C_{1-7} , tiazolila, tienila, e azetidinila, ou, caso R^{11} seja ciano, R^{10} pode ser também amino;

R^{11} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , ciano, nitro, $-COOH$, $-CONHR^{28}$, em que R^{28} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila

não-substituída e fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio e halo-alcóxi de C_{1-7} , fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos
 5 selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} , $-COOH$ e $-CONH_2$, e piridila;

R^{12} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-
 10 alquila de C_{1-7} , $-COOR^{28}$, em que R^{28} é hidrogênio ou alquila de C_{1-7} , e hidróxi-alkuil(C_{1-7})-amino;

R^{13} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , amino, piperidinila, morfolinila, halogênio, haloalquila de C_{1-7} ,
 15 fenila não-substituída, fenila substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} , halogênio, halo-alquila de C_{1-7} e $-COOH$, $-OR^{29}$, em que R^{29} é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} , fenila não-substituída e final
 20 substituída com um a três grupos selecionados no grupo que consiste em alquila de C_{1-7} , alcóxi de C_{1-7} e halogênio, tiazolila, piridila e tienila;

R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , um independentemente dos outros são selecionados no grupo que consiste em
 25 hidrogênio, alquila de C_{1-7} , halogênio, hidroxila, e alcóxi de C_{1-7} ;

R^{18} e R^{19} , um independentemente do outro, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , um independentemente dos outros, são hidrogênio ou alquila de C_{1-7} ;

R^{24} e R^{25} , um independentemente do outro, são selecionados no grupo que consiste em hidrogênio, alquila de C_{1-7} e alcóxi de C_{1-7} ;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

23. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que são selecionados no grupo que consiste em

10 [1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4,6-dime-til-pirimidin-2-il)-amina,

15 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

ácido 2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,

20 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il-amino]-pirimidino-5-carboxílico,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

25 [1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,

[1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
[5-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-
piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

5 [1-(3,5-dietóxi-4-flúor-benzil)-piperidin-4-il]-
(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

10 [1-(3,5-dietóxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-
4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

4-{2-[1-(4-cloro-3-etóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
amino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

[1-(4-cloro-3,5-dietóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(6,7-dimetóxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,

15 [1-(3,5-diisopropóxi-benzil)-piperidin-4-il]-
(6,7-dimetóxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

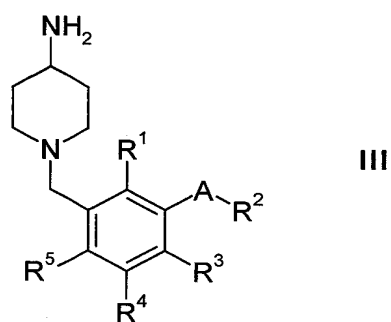
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

24. Processo para a fabricação de compostos
conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a
20 23, processo este **caracterizado** pelo fato de que compreende

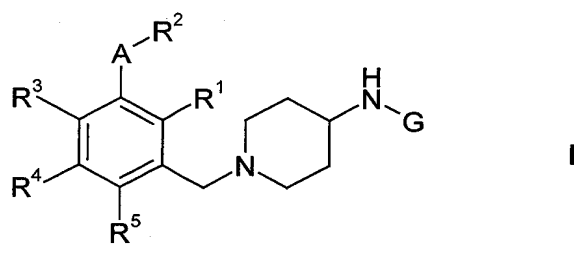
a) reagir um composto da fórmula genérica

G-X II

em que G é como definido na reivindicação 1 e X é
um grupo de saída, com um composto da fórmula

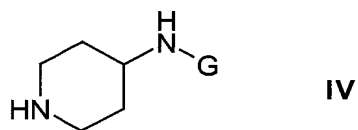


em que A e R¹ a R⁵ são como definidos na reivindicação 1, para obter um composto da fórmula

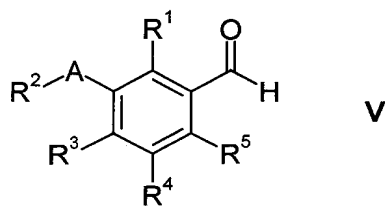


e, caso desejado, converter o composto da formula I em um sal farmacêuticamente aceitável; ou, 5 alternativamente,

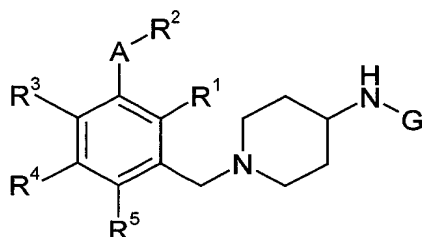
b) reagir um composto da fórmula genérica



em que G é como definido na reivindicação 1, com um aldeído da fórmula



em que A e R¹ a R⁵ são como definidos na reivindicação 1, empregando um agente redutor, para obter um composto da fórmula



e, caso desejado, converter o composto da fórmula I em um sal farmacêuticamente aceitável.

25. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizados** pelo fato de que são fabricados por um processo de acordo com a reivindicação 24.

26. Composições farmacêuticas, **caracterizadas** pelo fato de que compreendem um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, bem como um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

27. Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizadas** pelo fato de que são para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5.

28. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizados** pelo fato de que são para uso como substâncias terapeuticamente ativas.

29. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizados** pelo fato de que são para uso como substâncias terapeuticamente ativas para o

tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5.

30. Método para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5, método este **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23 a um ser humano ou animal.

31. Uso de compostos conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5.

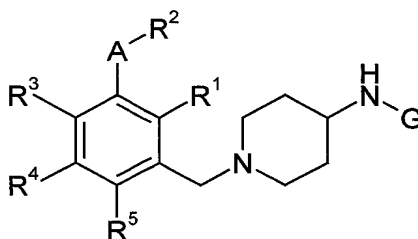
32. Uso, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de diabetes melito, particularmente diabetes melito tipo II, glicose diminuída em jejum, menor tolerância à glicose, complicações diabéticas micro- e macrovasculares, diabetes melito tipo I após transplantes, diabetes gestacional, obesidade, doenças inflamatórias do intestino tais como doença de Crohn ou colite ulcerativa, má absorção, doenças auto-imunes tais como artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase e outros distúrbios da pele, e imunodeficiências.

33. Uso, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de diabetes melito, particularmente diabetes melito tipo II, glucose diminuída em jejum e menor tolerância à glicose.

RESUMO

"COMPOSTOS, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS;
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS; MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU
PREVENÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DE RECEPTORES
DE SST SUBTIPO 5 E USO DE COMPOSTOS".

Trata-se de compostos da fórmula



em que A, R¹ to R⁵ e G são como definidos no relatório descritivo e nas reivindicações, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que contêm esses compostos, um processo para sua preparação e seu uso para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à modulação de receptores de SST subtipo 5.