

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

(21) **PI 0713696-0 A2**

(22) Data de Depósito: 13/06/2007
(43) Data da Publicação: 06/11/2012
(RPI 2183)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 239/48
C07D 401/12
C07D 417/12
C07D 403/12
C07D 413/12
A61K 31/506
A61K 31/505
A61P 9/00

(54) **Título:** 2-ANILINO-4-(HETEROCÍCLICO) AMINO-PIRIMIDINAS

(30) **Prioridade Unionista:** 15/06/2006 US 60/813956

(73) **Titular(es):** Boehringer Ingelheim International Gmbh

(72) **Inventor(es):** Adam Golebiowski, Gary P. Shrum, Jack A. Hunter, Jane Far-Jine Djung

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007071077 de 13/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146981 de 21/12/2007

(57) **Resumo:** 2-ANILINO-4(HETEROCÍCLICO)AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSIÇÃO CONTENDO AS MESMAS E USO. A presente invenção refere-se a inibidores de 2-amilamino-4-(heterocíclico)aminopirimidinas, que são inibidores e portanto inibem a Proteína Cinase C-alfa (PKC- α). Os inibidores de PKC- α da presente invenção são importantes para melhorar a ciclagem de cálcio intracelular miocárdica, resultando na contração miocárdica melhorada e desempenho de relaxamento e desse modo retardando a progressão da parada cardíaca. A presente invenção também refere-se às composições que compreendem o referido 2-amilamino-4-(heterocíclica)amino-pirimidinas e aos métodos para controlar, enfraquecer ou de outra maneira retardar a progressão da parada cardíaca.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"2-ANILINO-4-(HETEROCÍCLICO)AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSIÇÃO CONTENDO AS MESMAS E USO"**.

PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório U.S. Nº 60.813.956, depositado em 15 de junho de 2006.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a 2-arilamino-4-(heterocíclico) aminopirimidinas que são inibidores de Proteína Cinase C-alfa (PKC- α). Os
10 inibidores de PKC- α da presente invenção são importantes para melhorar a ciclagem de cálcio intracelular miocárdica, resultando no desempenho de relaxamento e contração miocárdica melhorados e desse modo retardando o progresso da insuficiência cardíaca. A presente invenção também refere-se às composições compreendendo as referidas 2-arilamino-4-(heterocíclico)
15 amino-pirimidinas e aos métodos para controlar, enfraquecer, ou de outra maneira retardar o progresso de insuficiência cardíaca.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Muitas substâncias biologicamente ativas, por exemplo, hormônios, neurotransmissores e peptídeos são conhecidos por mostrar funções
20 por meio de mediadores intracelulares tal como, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), diacilglicerol (DAG) e cálcio. Em muitos casos, estes mediadores ativam ou inativam as fosfatases ou cinases intracelulares que são importantes na fosforilação/desfosforilação de proteína, e assim desempenham papéis importantes
25 na regulação de funções e processos celulares. A família de proteína cinase C (PKC) da função de serina-treonina cinases ativada por lipídeo e/ou cálcio a jusante de quase todas as séries de reações¹ de transdução de sinal associadas por membrana. ¹Aproximadamente 12 isozimas diferentes compreendem a família de PKC, que são classificadas amplamente por suas características de ativação. As isozimas de PKC convencionais (PKC α , β I, β II e γ)
30 são ativadas por cálcio e lipídio, enquanto as novas isozimas (ϵ , θ , η , δ) e isozimas atípicas (ζ , ι , υ , μ) são independentes de cálcio, porém ativadas

por lipídios distintos². Por exemplo, a estimulação de receptores acoplados por proteína G acoplada por $G\alpha_q$ (GPCR) pode ativar a fosfolipase C (PLC) que por sua vez medeia a hidrólise de fosfolipídeos de inositol que resultam na geração de 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) e DAG. IP_3 e DAG podem ativar as isoformas diferentes de PKC mobilizando-se cálcio (enzimas sensíveis ao cálcio) ou ativando-se diretamente PKC, respectivamente. Logo que ativadas, isozimas de PKC translocam em locais subcelulares discretos através de interações diretas com proteínas de acoplamento denominadas RACKs (Receptor for Activated C Kinases), que permite o reconhecimento de substrato específico e transdução³ de sinal subsequente.

Alterações na atividade de PKC foram sugeridas para contribuir com doenças humanas, *inter alia*, diabetes, numerosas formas de câncer, microalbuminúria, disfunção endotelial, doença cerebrovascular, acidente vascular cerebral, cardiopatia coronária, doença cardiovascular e sequela (por exemplo, arritmia, morte súbita, intensidade de infarto aumentada, insuficiência cardíaca congestiva, angina), estados isquêmicos miocárdicos, hipertensão, distúrbios lipídicos, lesão de isquemia-reperfusão, aterosclerose, doença vascular/artéria periférica, complicações microvasculares do diabetes (neuropatia, nefropatia, retinopatia), reestenose, doença renal, distúrbios de coágulo sanguíneo, doenças inflamatórias e insuficiência cardíaca e inibição de PKC nestas colocações podem ser utilizadas para tratar ou prevenir doença humana. Proporcionando suporte à modulação de PKC em doença cardíaca, a ativação de PKC tem sido associada com hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia dilatada, lesão isquêmica e estimulação de mitógeno.

Cardiopatia é a causa principal de morte em nações industrializadas. Historicamente, insuficiência cardíaca (HF) foi um produto de hipertensão, cardiopatia coronária, distúrbios genéticos, deformidades valvulares, diabetes ou cardiomiopatia. Ao mesmo tempo que a causa de origem de insuficiência cardíaca é multifacetada, é uniformemente marcada por função diastólica e/ou sistólica prejudicada e pode ser acompanhada por amplificação de câmara que finalmente se manifesta em insuficiência cardíaca sintomática (fadiga, edema pulmonar, congestão circulatória, etc.)

O risco de morte devido à insuficiência cardíaca é de 5-10% anualmente em pacientes com sintomas moderados de insuficiência cardíaca, e aumenta para 30-40% anualmente em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, com uma taxa de mortalidade global de 50% em 5 anos. Os esteios atuais de terapia para insuficiência cardíaca são fármacos que agem no sistema de renina-angiotensina-aldosterona (inibidor de ACEI, ARB, aldosterona), diuréticos, digoxina e bloqueadores do receptor β -adrenérgico. Apesar do fato que múltiplas classes de fármaco são utilizadas para tratar os pacientes com insuficiência cardíaca, casos novos de insuficiência cardíaca estão crescendo em mais de 10% por ano.

Pacientes com insuficiência cardíaca descompensada aguda (ADHF) são um desafio de tratamento para médicos e podem apresentar com sobrecarga de volume e/ou débito cardíaco diminuído. Tratamentos iniciais para pacientes com ADHF incluem diuréticos intravenosos, vasodilatores, peptídeos natriuréticos e agentes inotrópicos. Apesar do uso frequente destes agentes, segurança a longo prazo e benefício destes fármacos foram questionados. No caso de inotrópos, fármacos que aumentam o débito cardíaco e a contratilidade cardíaca sem aumentar o consumo de oxigênio miocárdico ou taxa cardíaca são desejosos. Apesar dos tratamentos disponíveis para pacientes com ADHF, taxas de readmissão de hospital são aproximadamente 50% dentro de 6 meses e mortalidade é de cerca de 20-40% em 1 ano.

A função primária do coração é gerar e sustentar uma pressão sanguínea arterial necessária para fornecer a perfusão adequada dos órgãos. Portanto, se tornou uma área de intensa investigação para decifrar o(s) mecanismo(s) que inicia(m) e contribui(em) para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em vez de contar com um meio para tratar os sintomas apenas de insuficiência cardíaca. No nível de cardiomiócito (células contráteis cardíacas), a ciclagem de cálcio prejudicada é uma marca da insuficiência cardíaca como é a base de anormalidades contráteis. Cálcio desempenha um papel fundamental na regulação das cinases, fosfatases e fatores de transcrição acreditados influenciar o processo de remodelagem

indicando que ambas alterações agudas e contínuas em níveis de cálcio intracelulares podem ter efeito profundo sobre a remodelagem e função cardíaca (isto é, mudanças na espessura da parede ou volume de câmara). Esta teoria suportaria a proposição que o desenvolvimento de novas terapias que

5 tratam a redução e prevenção do progresso da doença, seria talvez mais eficaz contra insuficiência cardíaca do que palição de insuficiência cardíaca.

Portanto, há um meio limitado para tratar os pacientes com várias formas e estágios de insuficiência cardíaca e há incentivo em desenvolver

10 tratamentos novos, seguros e eficazes para prevenir ou tratar pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca, exacerbação aguda de insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca crônica e outras doenças cardiovasculares. Um agente que tem benefícios no tratamento das exacerbações agudas de insuficiência cardíaca bem como tratamento de insuficiência cardíaca crônica

15 é desejoso.

1. Molkentin e outro, (2001) *Annu. Rev. Physiol.* 63:391-426.

2. Dempsey e outro, (2000) *Am. J. Physiol. Lung Mol. Physiol.* 279:247-251.

3. Mochly-Rosen, D. (1995) *Science* 268:247-251.

20 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção satisfaz as necessidades acima mencionadas pelo fato de que foi constatado que certas 2-amilamino-4-(heterocíclico) aminopirimidinas são eficazes para inibir Proteína Cinase C-alfa (PKC- α), desse modo melhorando a contração miocárdica e desempenho de relaxamento e retardando o progressão da insuficiência cardíaca.

25

A presente invenção abrange quatro aspectos principais cada dos quais têm suas próprias categorias separadas, aspectos, repetições, e exemplos iterativos específicos. Os aspectos principais da presente invenção incluem:

30 i) novas composições de matéria que são eficazes na inibição de PKC- α ;

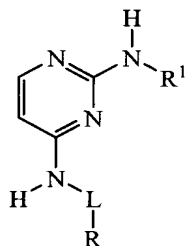
ii) composições ou composições farmacêuticas (matrizes) com-

preendendo as referidas composições de matéria;

iii) métodos para tratar, prevenir, controlar, enfraquecer ou aliviar uma ou mais das causas de insuficiência cardíaca progressiva que é afetada por administração de um antagonista de PKC- α , seja administrado sozinho ou em uma composição ou dentro de uma composição farmacêutica (matriz); e

iv) um processo para preparar os inibidores de PKC- α da presente invenção.

O primeiro aspecto da presente invenção como um todo, refere-se a compostos que incluem todas as formas enantioméricas e diastereoméricas e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, os referidos compostos tendo a fórmula:



em que R é uma unidade heterocíclica substituída ou não-substituída que contém de 3 a 7 átomos;

L é um grupo ligador tendo a fórmula:



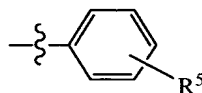
cada R^{4a} e R^{4b} é independentemente escolhido dentre:

i) hidrogênio; ou

ii) C₁-C₄ alquila linear, ramificada, ou cíclica;

o índice n é de 0 a 4; e

R¹ é fenila substituída ou não-substituída tendo a fórmula:



R⁵ é hidrogênio ou um ou mais substituintes independentemente escolhidos para hidrogênio.

O segundo aspecto principal da presente invenção refere-se às composições compreendendo:

a) uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção; e

b) um ou mais excipientes aceitáveis.

O terceiro aspecto principal da presente invenção refere-se a métodos de uso. Como descrito abaixo, inibidores de PKC- α da presente invenção são importantes para melhorar a contração miocárdica e desempenho de relaxamento e desse modo retardando o progressão de insuficiência cardíaca e sua administração a seres humanos é, portanto, um tratamento eficaz para seres humanos que sofrem de insuficiência cardíaca aguda.

O quarto aspecto principal da presente invenção refere-se a um processo para preparar os inibidores de PKC- α da presente invenção.

Estes e outros objetivos, características e vantagens ficarão aparentes para aqueles de experiência ordinária na técnica de uma leitura da descrição detalhada seguinte e das reivindicações anexas. Todas as porcentagens, relações e proporções aqui são em peso, a menos que de outra maneira especificado. Todas as temperaturas são em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$) a menos que de outra maneira especificado. Todos os documentos citados são em parte pertinente, incorporados aqui por referência; a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como uma admissão que é a técnica anterior com respeito à presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção volta-se para várias necessidades médicas não atendidas, *inter alia*:

1) melhorar os parâmetros de contração/relaxamento cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca, levando à redução de sintomas; e

2) enfraquecer a remodelagem cardíaco adversa em pacientes com insuficiência cardíaca, finalmente fornecendo sobrevivência ao paciente prolongada.

Estas e outras necessidades médicas não atendidas são resolvidas pelos inibidores de PKC- α da presente invenção, que são capazes de bloquear a Proteína Cinase C-alfa de prejudicar a captação de Ca^{2+} do retículo sarcoplásmico. Proporcionando para os pacientes com insuficiência

cardíaca um inibidor de PKC- α , acredita-se que os pacientes derivarão de uma melhoria na função cardíaca, desse modo resultando na contração miocárdica melhorada e desempenho de relaxamento e poderia resultar na redução do progress à insuficiência cardíaca.

5 A seguinte hierarquia química é utilizada ao longo da especificação para descrever e permitir o escopo da presente invenção e mostrar particularmente e distintamente reivindicar as unidades que compreendem os compostos da presente invenção. O termo "hidrocarbila" representa qualquer unidade com base em átomo de carbono (molécula orgânica), as referidas
10 unidades opcionalmente contendo um ou mais grupos funcionais orgânicos, incluindo átomos inorgânicos que compreendem sais, *inter alia*, sais de carboxilato, sais de amônio quaternários. Dentro do amplo significado do termo "hidrocarbila" estão as classes "hidrocarbila acíclica" e "hidrocarbila cíclica", cujos termos são utilizados para dividir as unidades de hidrocarbila em classes cíclicas e não cíclicas.
15

Visto que refere-se às definições seguintes, unidades de "hidrocarbila cíclica" podem compreender apenas átomos de carbono no anel (anéis de hidrocarbila e arila) ou podem compreender um ou mais heteroátomos no anel (heterocíclico e heteroarila). Para anéis de "hidrocarbila", o número mais inferior de átomos de carbono em um anel são 3 átomos de carbono; ciclopropila. Para anéis de "arila", o número mais inferior de átomos de carbono em um anel é 6 átomos de carbono; fenila. Para anéis "heterocíclicos", o número mais inferior de átomos de carbono em um anel é 1 átomo de carbono; diazirinila, epóxi. Para anéis de "heteroarila", o número mais inferior de átomos de carbono em um anel é 1 átomo de carbono; 1,2,3,4-tetrazolila.
20
25

A. C₁-C₂₀ hidrocarbila acíclica substituída e não-substituída:

Para os propósitos da presente invenção, o termo "C₁-C₂₀ hidrocarbila acíclica substituída e não-substituída" abrange 3 categorias de unidades:
30

1) C₁-C₂₀ alquila linear ou ramificada, exemplos não limitantes dos quais incluem, metila (C₁), etila (C₂), n-propila (C₃), iso-propila (C₃), n-

butila (C₄), *sec*-butila (C₄), *iso*-butila (C₄), *terc*-butila (C₄), e similares; C₁-C₂₀ alquila linear ou ramificada substituída, exemplos não limitantes dos quais incluem, hidroximetila (C₁), clorometila (C₁), trifluorometila (C₁), aminometila (C₁), 1-cloroetila (C₂), 2-hidroxietila (C₂), 1,2-difluoroetila (C₂), 3-carboxipropila (C₃), e similares.

2) C₂-C₂₀ alquenila linear ou ramificada, exemplos não limitantes dos quais incluem, etenila (C₂), 3-propenila (C₃), 1-propenila (da mesma forma 2-metiletenila) (C₃), isopropenila (da mesma forma 2-metileten-2-ila) (C₃), buten-4-ila (C₄), e similares; C₂-C₂₀ alquenila linear ou ramificada substituída, exemplos não limitantes dos quais incluem, 2-cloroetenila (da mesma forma 2-clorovinila) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ila (C₄), 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-ila (C₉), 7-hidróxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ila (C₉), e similares.

3) C₂-C₂₀ alquinila linear ou ramificada, exemplos não limitantes dos quais incluem, etinila (C₂), prop-2-inila (da mesma forma propargila) (C₃), propin-1-ila (C₃), e 2-metil-hex-4-in-1-ila (C₇); C₂-C₂₀ alquinila linear ou ramificada substituída, exemplos não limitantes dos quais incluem, 5-hidróxi-5-metilex-3-inila (C₇), 6-hidróxi-6-metilept-3-in-2-ila (C₈), 5-hidróxi-5-etilept-3-inila (C₉), e similares.

B. C₁-C₂₀ hidrocarbila cíclica substituída e não-substituída:

Para propósitos da presente invenção o termo "C₁-C₂₀ hidrocarbila cíclica substituída e não-substituída" abrange 5 categorias de unidades:

1) O termo "carbocíclico" é aqui definido como "abrangendo anéis que compreendem de 3 a 20 átomos de carbono, em que os átomos que compreendem os referidos anéis são limitados a átomos de carbono, e também cada anel pode ser substituído independentemente com uma ou mais porções capazes de substituir um ou mais "átomos de hidrogênio". Os seguintes são exemplos não limitantes de "anéis carbocíclicos de C₃-C₂₀ substituídos e não-substituídos" que abrange as seguintes categorias de unidades:

i) anéis carbocíclicos tendo um único anel de hidrocarboneto substituído ou não-substituído, exemplos não limitantes dos quais incluem, ciclopropila (C₃), 2-metil-ciclopropila (C₃), ciclopropenila (C₃), ciclobutila (C₄),

2,3-dihidroxiciclobutila (C_4), ciclobutenila (C_4), ciclopentila (C_5), ciclopentenila (C_5), ciclopentadienila (C_5), cicloexila (C_6), cicloexenila (C_6), cicloeptila (C_7), ciclooctanila (C_8), decalinila (C_{10}), 2,5-dimetilciclopentila (C_5), 3,5-dicloro-cicloexila (C_6), 4-hidroxicicloexila (C_6), e 3,3,5-trimetilcicloex-1-ila (C_6).

5 ii) anéis carbocíclicos tendo dois ou mais anéis de hidrocarboreto fundidos substituídos ou não-substituídos, exemplos não limitantes dos quais incluem, octaidropentalenila (C_8), octaidro-1H-indenila (C_9), 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-3H-inden-4-ila (C_9), decaidroazulenila (C_{10}); biciclo[6,2,0]decanila (C_{10}), decaidronaftalenila (C_{10}), e dodecaidro-1H-fluorenila (C_{13}).

10 iii) anéis carbocíclicos que são anéis de hidrocarboneto bicíclicos substituídos ou não-substituídos, exemplos não limitantes dos quais incluem, biciclo-[2,1,1]hexanila, biciclo[2,2,1]heptanila, biciclo[3,1,1]heptanila, 1,3-dimetil[2,2,1]heptan-2-ila, biciclo[2,2,2]octanila, e biciclo[3,3,3]undecanila.

2) O termo "arila" é definido aqui como "unidades que abrangem
15 pelo menos um anel de fenila ou naftila e em que não há anéis heterocíclicos ou de heteroarila fundidos ao anel de fenila ou naftila e também cada anel pode ser substituído independentemente com uma ou mais porções capazes de substituir um ou mais átomos de hidrogênio". Os seguintes são exemplos não limitantes de "anéis de C_6 - C_{14} arila substituídos e não-substituídos" que
20 abrange as seguintes categorias de unidades:

i) anéis de arila substituídos ou não-substituídos de C_6 ou C_{10} ; anéis de fenila e naftila se substituídos ou não-substituídos, exemplos não limitantes dos quais incluem, fenila (C_6), naftilen-1-ila (C_{10}), naftilen-2-ila (C_{10}), 4-fluorofenila (C_6), 2-hidroxifenila (C_6), 3-metilfenila (C_6), 2-amino-4-
25 fluorofenila (C_6), 2-(*N,N*-dietilamino)fenila (C_6), 2-cianofenila (C_6), 2,6-di-*tert*-butilfenila (C_6), 3-metoxifenila (C_6), 8-hidroxi-naftilen-2-ila (C_{10}), 4,5-dimetoxi-naftilen-1-ila (C_{10}), e 6-ciano-naftilen-1-ila (C_{10}).

ii) anéis de arila de C_6 ou C_{10} fundidos com 1 ou 2 anéis saturados, exemplos não limitantes dos quais incluem, biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-
30 trienila (C_8), e indanila (C_9).

3) Os termos "heterocíclico" e/ou "heterociclo" são definidos aqui como "unidades que compreendem um ou mais anéis de C_1 - C_{20} tendo de 3

a 20 átomos em que pelo menos um átomo em pelo menos um anel é um heteroátomo escolhido dentre nitrogênio (N), oxigênio (O), ou enxofre (S), ou misturas de N, O, e S, e em que também o anel que compreende o heteroátomo não é da mesma forma um anel aromático". Os seguintes são exemplos não limitantes de "anéis heterocíclicos de C₁-C₂₀ substituídos e não-substituídos" que abrange as seguintes categorias de unidades:

i) unidades heterocíclicas tendo um único anel que contém um ou mais heteroátomos, exemplos não limitantes dos quais incluem, diazirinila (C₁), aziridinila (C₂), urazolila (C₂), azetidinila (C₃), pirazolidinila (C₃), imidazolidinila (C₃), oxazolidinila (C₃), isoxazolinila (C₃), isoxazolila (C₃), tiazolidinila (C₃), isotiazolila (C₃), isotiazolinila (C₃), oxatiazolidinonila (C₃), oxazolidinonila (C₃), hidantoinila (C₃), tetraidrofuranila (C₄), pirrolidinila (C₄), 1-metilpirrolidinila (C₄), morfolinila (C₄), 4-metilmorfolinila (C₄), piperazinila (C₄), 1-metilpiperazinila (C₄), 1-acetilpiperazinila (C₄), 1-metanesulfonil-piperazinila (C₄), piperidinila (C₅), 1-metilpiperidinila (C₅), 2,2,6,6-tetrametil-piperidinila (C₅), dihidropiranila (C₅), tetraidropiranila (C₅), piperidin-2-onila (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetraidro-1H-azepinila (C₆), 2,3-dihidro-1H-indol (C₈), e 1,2,3,4-tetraidro-quinolina (C₉).

ii) unidades heterocíclicas tendo 2 ou mais anéis, um dos quais é um anel heterocíclico, exemplos não limitantes dos quais incluem hexaidro-1H-pirrolizinila (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-1H-benzo[d]imidazolila (C₇), 8-azabicyclo[3,2,1]octila (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-1H-indolila (C₈), 1,2,3,4-tetraidroquinolinila (C₉), e decaidro-1H-cicloocta[b]pirrolila (C₁₀).

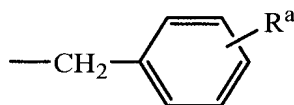
4) O termo "heteroarila" é aqui definido como "abrangendo um ou mais anéis de C₁-C₂₀ compreendendo de 5 a 20 átomos em que pelo menos um átomo em pelo menos um anel é um heteroátomo escolhido de nitrogênio (N), oxigênio (O), ou enxofre (S), ou misturas de N, O, e S, e em que também pelo menos um dos anéis que compreendem um heteroátomo é um anel aromático". Os seguintes são exemplos não limitantes de "anéis heterocíclicos de C₁-C₂₀ substituídos e não-substituídos" que abrange as seguintes categorias de unidades:

i) anéis de heteroarila contendo um único anel, exemplos não

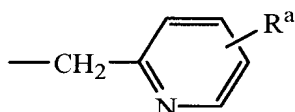
limitantes dos quais incluem, 1,2,3,4-tetrazolila (C₁), [1,2,3]triazolila (C₂), [1,2,4]triazolila (C₂), triazinila (C₃), tiazolila (C₃), 1H-imidazolila (C₃), oxazolila (C₃), furanila (C₄), tiofeneila (C₄), pirimidinila (C₄), 2-fenilpirimidinila (C₄), piridinila (C₅), 3-metilpiridinila (C₅), e 4-dimetilaminopiridinila (C₅)

- 5 ii) anéis de heteroarila contendo 2 ou anéis anéis fundidos, um dos quais é um anel de heteroarila, exemplos não limitantes dos quais incluem: 7H-purinila (C₅), 9H-purinila (C₅), 6-amino-9H-purinila (C₅), 5H-pirrolo [3,2-d]pirimidinila (C₆), 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinila (C₆), pirido[2,3-d] pirimidinila (C₇), 2-fenilbenzo[d]tiazolila (C₇), 1H-indolila (C₈), 4,5,6,7-tetraidro-1-H-indolila (C₈), quinoxalinila (C₈), 5-metilquinoxalinila (C₈), quinazolinila (C₈),
10 quinolinila (C₉), 8-hidróxi-quinolinila (C₉), e isoquinolinila (C₉).

- 5) unidades de hidrocarbila cíclica ligadas de C₁-C₆ (sejam unidades carbocíclicas de C₃-C₁₀, unidades de C₆ ou C₁₀ arila, unidades heterocíclicas de C₁-C₁₀, ou unidades de heteroarila de C₁-C₁₀) as quais conectadas à outra porção, unidade, ou núcleo da molécula por meio de uma unidade de C₁-C₆ alquilenos. Exemplos não limitantes de unidades de hidrocarbila cíclica ligadas incluem benzila de C₁-(C₆) tendo a fórmula:



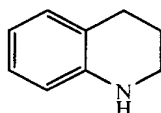
- em que R^a é opcionalmente uma ou mais substituições independentemente escolhidas para hidrogênio. Outros exemplos incluem outras unidades de arila, *inter alia*, (2-hidroxifenil)hexila de C₆-(C₆); naftalen-2-ilmetila de C₁-(C₁₀), 4-fluorobenzila de C₁-(C₆), 2-(3-hidróxi-fenil)etila de C₂-(C₆), bem como unidades alquilenocarbocíclicas de C₃-C₁₀ substituídas e não-substituídas, por exemplo, ciclopropilmetila de C₁-(C₃), ciclopentiletila de C₂-(C₅), cicloexilmetila de C₁-(C₆). Incluídos dentro desta categoria são unidades de C₁-C₁₀ alquilenos-heteroarila substituída e não-substituída, por exemplo, uma unidade de 2-picolila de C₁-(C₆) tendo a fórmula:



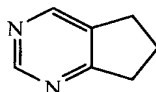
em que R^a é o mesmo como definido acima. Além disso, unidades de hidro-

carbila cíclica ligadas de C₁-C₁₂ incluem unidades alquilenooeterocíclicas de C₁-C₁₀ e unidades de alquilenoheteroarila, exemplos não limitantes dos quais incluem, aziridinimetila de C₁-(C₂) e oxazol-2-ilmetila de C₁-(C₃).

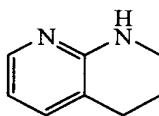
Para propósitos da presente invenção, unidades de anel fundido, bem como anéis espirocíclicos, anéis bicíclicos e similares, que compreendem um único heteroátomo serão considerados pertencer à família cíclica que corresponde ao anel contendo heteroátomo. Por exemplo, 1,2,3,4-tetraidroquinolina tendo a fórmula:



é, para os propósitos da presente invenção, considerado uma unidade heterocíclica. 6,7-Diidro-5H-ciclopentapirimidina tendo a fórmula:



é, para os propósitos da presente invenção, considerado uma unidade de heteroarila. Quando uma unidade de anel fundido contém heteroátomos igualmente em um anel saturado e um de arila, o anel de arila predominará e determinará o tipo de categoria a qual o anel é nomeado. Por exemplo, 1,2,3,4-tetraidro-[1,8]naftiridina tendo a fórmula:



é, para os propósitos da presente invenção, considerado uma unidade de heteroarila.

O termo "substituído" é utilizado ao longo da especificação. O termo "substituído" é definido aqui como "uma porção de hidrocarbila, seja acíclica ou cíclica que tem um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte ou vários substituintes como definido abaixo". As unidades, quando substituindo para átomos de hidrogênio são capazes de substituir um átomo de hidrogênio, dois átomos de hidrogênio, ou três átomos de hidrogênio de uma porção de hidrocarbila de cada vez. Além disso, estes substituintes podem substituir dois átomos de hidrogênio em dois carbonos

adjacentes para formar o referido substituinte, nova porção, ou unidade. Por exemplo, uma unidade substituída que requer uma única substituição de átomo de hidrogênio inclui halogênio, hidroxila e similares. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio inclui carbonila, oximino e similares. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio de átomos de carbono adjacentes inclui epóxi, e similares. Três substituições de hidrogênio incluem ciano, e similares. O termo substituído é utilizado ao longo da especificação presente para indicar que uma porção de hidrocarbila, *inter alia*, anel aromático, cadeia de alquila; pode ter um ou mais dos átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte. Quando uma porção é descrita como "substituído" qualquer número dos átomos de hidrogênio pode ser substituído. Por exemplo, 4-hidroxifenila é um "anel carbocíclico aromático substituído", (*N,N*-dimetil-5-amino)octanila é uma "unidade de C₈ alquila substituída", 3-guanidinopropila é uma "unidade de C₃ alquila substituída", e 2-carboxipiridinila é uma "unidade de heteroarila substituída".

Os seguintes são exemplos não limitantes de categorias e exemplos em anexo de unidades que podem adequadamente substituir por átomos de hidrogênio em uma unidade de hidrocarbila cíclica ou acíclica, descrita aqui abaixo como unidades de R⁵, em que nos exemplos não limitantes fornecidos aqui abaixo, R¹² é hidrogênio, C₁-C₁₀ alquila linear ou ramificada, C₂-C₁₀ alquenila linear ou ramificada, C₂-C₁₀ alquinila linear ou ramificada, e C₆ ou C₁₀ arila.

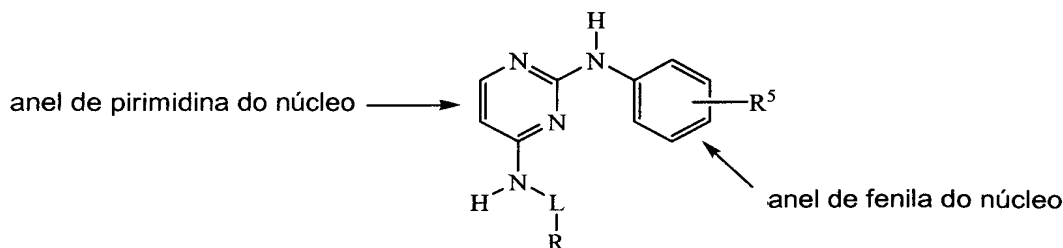
Unidades de R⁵ de acordo com a presente invenção podem incluir as seguintes substituições compreendendo o R⁵ propriamente dito ou quando R⁵ compreende uma unidade de R⁶ que é ligada à unidade de fenila de núcleo por uma unidade de ligação:

- i) -NHCOR¹²; por exemplo, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOC₆H₅;
- ii) -COR¹²; por exemplo, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -CO₂R¹²; por exemplo, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;
- iv) -OCOR¹²; por exemplo, -OCOCH₃, -OCOCH₂CH₃,

- OCOCH₂CH₂CH₃;
- v) -C(=NH)NH₂;
- vi) -NHC(=NH)NH₂;
- vii) -N(R¹²)₂; por exemplo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
- 5 -NH(CH₂CH₃);
- viii) -NHC₆H₅;
- ix) C₁-C₄ alquila linear, ramificada ou cíclica; por exemplo, metila, etila;
- x) -CON(R¹²)₂; por exemplo, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;
- 10 xi) -CONHNH₂;
- xii) -NHCN;
- xiii) -CN;
- xiv) halogênio: -F, -Cl, -Br, e -I;
- xv) -NHN(R¹²)₂; por exemplo, -NHNH₂, -NHNHCH₃, -NHN(CH₃)₂;
- 15 xvi) -OR¹²; por exemplo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;
- xvii) -NO₂;
- xviii) -CH_mX_{3-m}; em que X é halogênio, m é 0 a 2; por exemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, ou -CBr₃; e
- xix) -SO₂N(R¹²)₂; por exemplo, -SO₂NH₂; -SO₂NHCH₃;
- 20 -SO₂NHC₆H₅.

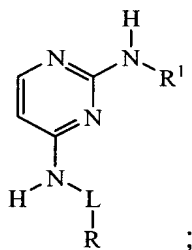
Para propósitos da presente invenção, os termos "composto" e "análogo" permanecem igualmente satisfatórios para as novas composições de matéria descritas aqui, incluindo todas as formas enantioméricas, diastereoméricas, sais e similares, e os termos "composto" e "análogo" são intercambialmente utilizados ao longo da presente especificação.

Os compostos da presente invenção são 2-amilamino-4-(heterociclicalquilen)-aminopirimidinas tendo o andaime de núcleo:

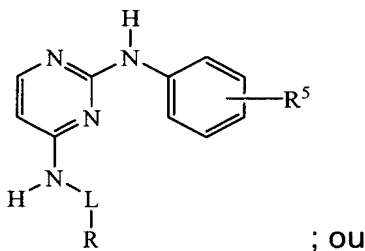


que inclui um anel de pirimidina do núcleo e um anel de fenila do núcleo em que R^5 representa um ou mais (de 1 a 5) opcionalmente presente, e independentemente selecionado, substituem por hidrogênio como esboçado aqui acima e descrito nas categorias, aspectos, repetições, exemplos, e tabelas aqui abaixo. Visto que refere-se a mostrar particularmente o assunto objeto da presente invenção, a unidade R^1 que contém o anel de fenila do núcleo, pode ser descrita ao longo do relatório e reivindicações igualmente satisfatórias pelas seguintes fórmulas gerais:

i)

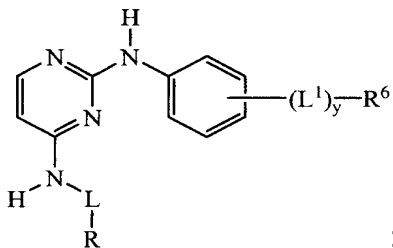


ii)



; ou

iii)

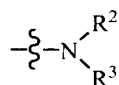


;

em que R , R^1 , R^5 , R^6 , L , L^1 e y são também descritos abaixo.

10 Unidades de R são unidades heterocíclicas substituídas ou não-substituídas contendo de 3 a 7 átomos.

A primeira categoria de unidades de R refere-se a unidades heterocíclicas em que o grupo ligador L é ligado a um átomo de nitrogênio, as referidas unidades tendo a fórmula:

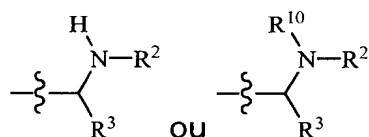


em que R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um heterociclo que tem de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

O primeiro aspecto da categoria, uma dentre as unidades de R refere-se a heterociclos não-substituídos de C_3 , C_4 e C_5 . Exemplos não limitantes deste aspecto incluem unidades escolhidas dentre pirrolidin-1-ila, pirrolin-1-ila, imidazolidin-1-ila, imidazolin-1-ila, pirazolidin-1-ila, pirazolin-1-ila, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, e morfolin-4-ila.

O segundo aspecto de categoria uma dentre as unidades de R refere-se a heterociclos substituídos por C_3 , C_4 e C_5 . Exemplos não limitantes deste aspecto incluem unidades escolhidas a partir de 5,5-di-metilimidazolin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-acetilpiperazin-1-ila, e 4-metanosulfonil-piperazin-1-ila.

A segunda categoria dentre unidades de R refere-se a unidades heterocíclicas em que o grupo de ligação L é ligado a um átomo de carbono, o primeiro aspecto das referidas unidades tendo a fórmula:

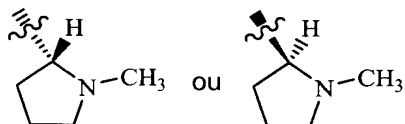


em que R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um heterociclo tendo de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes; R^{10} é metila, etila, 1-propila, 2-propila, ou fenila.

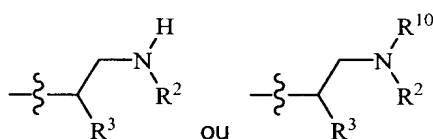
Uma interação do primeiro aspecto de categoria duas dentre unidades de R refere-se a exemplos não limitantes de heterociclos não-substituídos ou substituídos por C_3 , C_4 e C_5 dos quais incluem unidades escolhidas a partir de pirrolidin-2-ila, N-metil-pirrolidin-2-ila, N-metil-pirrolidin-2-ona-5-ila, pirrolin-2-ila, imidazolidin-2-ila, imidazolin-2-ila, pirazolidin-2-ila, pirazolin-2-ila, piperidin-2-ila, N-metilpiperidin-2-ila, morfolin-3-ila, e N-metil-morfolin-3-ila.

Uma outra interação do primeiro aspecto de duas categorias dentre unidades de R refere-se a heterociclos substituídos ou não-substituídos por C_3 , C_4 e C_5 tendo um centro quiral nas unidades de R e em

que um enantiômero particular é selecionado, por exemplo, uma das duas unidades de R enantioméricas tendo a fórmula:

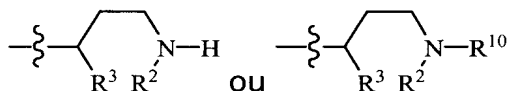


O segundo aspecto da segunda categoria de unidades de R refere-se a unidades heterocíclicas em que o grupo de ligação L é ligado a um átomo de carbono, as referidas unidades tendo a fórmula:



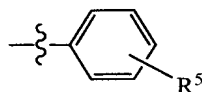
em que R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um heterociclo tendo de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes; R^{10} é metila, etila, 1-propila, 2-propila, ou fenila. Exemplos não limitantes deste aspecto incluem pirrolidin-3-ila, N-metil-pirrolidin-3-ila, piperidin-3-ila, N-metil-piperidin-3-ila, morfolin-2-ila, e N-metilmorfolin-2-ila.

O terceiro aspecto da segunda categoria de unidades de R refere-se a unidades heterocíclicas em que o grupo de ligação L é ligado a um átomo de carbono, as referidas unidades tendo a fórmula:

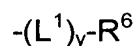


em que R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um heterociclo tendo de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes; R^{10} é metila, etila, 1-propila, 2-propila, ou fenila. Exemplos não limitantes deste aspecto incluem piperidin-4-ila, N-metilpiperidin-4-ila, e 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ila.

R^1 é fenila substituída ou não-substituída tendo a fórmula:



R^5 é hidrogênio ou um ou mais substitutos independentemente escolhidos para hidrogênio, R^5 tem a fórmula:



o índice y tem o valor 0 quando L^1 estiver ausente, e o valor 1 quando L^1 estiver presente;

R^6 é uma unidade escolhida a partir de:

- 5
 - i) hidrogênio;
 - ii) halogênio;
 - iii) nitro;
 - iv) hidróxi;
 - v) amino ou mono- ou dissustituído (C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada)amino;
 - 10
 - vi) C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;
 - vii) C_1 - C_4 alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;
 - viii) fenila substituída ou não-substituída;
 - 15
 - ix) C_2 - C_5 heterocíclico substituído ou não-substituído;
 - x) C_3 - C_9 heteroarila substituída ou não-substituída;
 - xi) ciano; ou
 - xii) CH_mX_{3-m} em que X é halogênio e m é de 0 a 2.
- A primeira categoria de R^1 refere-se a unidades de fenila substituídas em que L^1 está ausente (o índice y é igual a 0) e R^5 compreende um ou mais substituintes para hidrogênio cada dos quais é independentemente escolhido a partir de:
- 20
 - ii) halogênio; -F, -Cl, -Br, e -I;
 - iii) nitro; -NO₂;
 - 25
 - iv) hidróxi; -OH;
 - v) (C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada)amino amino ou mono- ou dissustituído; *entre outros* -NH₂, -NH(CH₃), e -N(CH₃)₂;
 - vi) C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;
 - 30
 - vii) C_1 - C_4 alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído.

O primeiro aspecto da uma categoria de R^1 refere-se a unidades

que são substituídas por uma ou mais unidades de grupos (ii)-(vii). Exemplos não limitantes deste aspecto incluem 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 3-cloro-4-metilfenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3-trifluorometilfenila, 3-trifluorometil-4-cloro-fenila, 3-metoxifenila, 3-metilfenila, 3-etilfenila, e 3-isopropilfenila.

O segundo aspecto de uma categoria de R^1 refere-se a unidades que são substituídas por um ou mais átomo de halogênio, por exemplo -F, -Cl, -Br, e -I. Exemplos não limitantes deste aspecto incluem 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,6-difluorofenila, 2,3,4-trifluorofenila, 2,3,5-trifluorofenila, 2,3,6-trifluorofenila, 2,4,5-trifluorofenila, 2,4,6-trifluorofenila, 2-clorofenila, 2,3-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 2,5-diclorofenila, 2,6-diclorofenila, 2,3,4-triclorofenila, 2,3,5-triclorofenila, 2,3,6-triclorofenila, 2,4,5-triclorofenila, e 2,4,6-triclorofenila.

O terceiro aspecto de uma categoria de R^1 refere-se a unidades que são substituídas por uma ou mais C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada, por exemplo, metila (C_1), etila (C_2), n-propila (C_3), iso-propila (C_3), n-butila (C_4), sec-butila (C_4), iso-butila (C_4), e terc-butila (C_4). Exemplos não limitantes deste aspecto incluem 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2,3-dimetilfenila, 2,4-dimetilfenila, 2,5-dimetilfenila, 2,6-dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 2,3,4-trimetilfenila, 2,3,5-trimetilfenila, 2,3,6-trimetilfenila, 2,4,5-trimetilfenila, 2,4,6-trimetilfenila, 2-etilfenila, 4-etilfenila, 2,3-dietilfenila, 2,4-dietilfenila, 2,5-dietilfenila, 2,6-dietilfenila, 3,4-dietilfenila, 2,3,4-trietilfenila, 2,3,5-trietilfenila, 2,3,6-trietilfenila, 2,4,5-trietilfenila, e 2,4,6-trietilfenila.

O quarto aspecto de uma categoria de R^1 refere-se a unidades que são substituídas por um ou mais C_1 - C_4 alcóxi linear ou ramificado, por exemplo, metóxi (C_1), etóxi (C_2), n-propóxi (C_3), iso-propóxi (C_3), n-butóxi (C_4), sec-butóxi (C_4), iso-butóxi (C_4), e terc-butóxi (C_4). Exemplos não limitantes deste aspecto incluem 2-metoxifenila, 4-metóxi-fenila, 2,3-dimetoxifenila, 2,4-dimetoxifenila, 2,5-dimetoxifenila, 2,6-dimetoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 2,3,4-trimetoxifenila, 2,3,5-trimetoxifenila, 2,3,6-trimetóxi-fenila, 2,4,5-trimetoxifenila, e 2,4,6-trimetoxifenila.

O quinto aspecto de uma categoria de R^1 refere-se a unidades que são substituídas por um ou mais unidades de hidróxi, exemplos não limitantes deste aspecto incluem 2-hidróxi-fenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2,3-diidroxifenila, 2,4-diidroxifenila, 2,5-diidroxifenila, 2,6-diidroxifenila, 3,4-diidróxi-fenila, 2,3,4-triidroxifenila, 2,3,5-triidróxi-fenila, 2,3,6-triidroxifenila, 2,4,5-triidroxifenila, e 2,4,6-triidroxifenila.

Outros aspectos de uma categoria de R^1 incluem combinações de substituintes de R^5 que compreendem classes substitutas (ii)-(vii) não especificamente exemplificadas aqui.

A segunda categoria de R^1 refere-se a unidades de fenila de núcleo substituído em que o índice y é igual a 0 ou 1 e R^5 compreende um ou mais substituintes para hidrogênio cada dos quais é independentemente escolhido a partir de unidades que compreendem:

viii) fenila substituída ou não-substituída; ou

ix) unidades de C_3 - C_9 heteroarila substituídas ou não-substituídas.

Unidades de fenila substituídas ou não-substituídas estão presentes na segunda categoria de R^1 quando ligadas às unidades de fenila de núcleo por meio de uma unidade de ligação L^1 .

Os anéis de C_3 - C_9 heteroarila do núcleo da segunda categoria de R^1 abrangem os seguintes exemplos não limitantes de anéis substituídos e não-substituídos: triazinila (C_3), tiazola (C_3), 1H-imidazola (C_3), furanila (C_4), tiofenila (C_4), pirimidinila (C_4), 2-fenilpirimidinila (C_4), piridinila (C_5), 3-metilpiridinila (C_5), 4-dimetilamino-piridinila (C_5), 7H-purinila (C_5), 9H-purinila (C_5), 6-amino-9H-purinila (C_5), 5H-pirrólo[3,2-d]pirimidinila (C_6), 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidinila (C_6), pirido[2,3-d]pirimidinila (C_7), 2-fenilbenzo[d]tiazolila (C_7), 4,5,6,7-tetraidro-1-H-indolila (C_8), quinoxalinila (C_8), 5-metilquinoxalinila (C_8), quinazolinila (C_8), 6,7-diidro-5H-[1]piridina (C_8), quinolinila (C_9), 8-hidróxi-quinolinila (C_9), e isoquinolinila (C_9).

O primeiro aspecto da segunda categoria de R^1 refere-se a unidades em que a unidade de ligação L^1 está ausente (o índice y é igual a 0), exemplos não limitantes dos quais incluem unidades escolhidas a partir de:

2-(pirimidin-2-il)fenila, 2-(pirimidin-3-il)fenila, 2-(pirimidin-4-il)fenila, 3-(pirimidin-2-il)fenila, 3-(pirimidin-3-il)fenila, 3-(pirimidin-4-il)fenila, 4-(pirimidin-2-il)fenila, 4-(pirimidin-3-il)fenila, 4-(pirimidin-4-il)fenila, 2-(piridin-2-il)fenila, 2-(piridin-3-il)fenila, 2-(piridin-4-il)fenila, 3-(piridin-2-il)fenila, 3-(piridin-3-il)fenila, 3-(piridin-4-il)fenila, 4-(piridin-2-il)fenila, 4-(piridin-3-il)fenila, e 4-(piridin-4-il)fenila.

O segundo aspecto da segunda categoria de R^1 refere-se a unidades em que L^1 é uma unidade tendo a fórmula:



em que o índice j é igual a 1 ou 2, exemplos não limitantes dos quais incluem unidades escolhidas a partir de: 2-[(pirimidin-2-il)fenil]metila, 2-[(pirimidin-3-il)fenil]metila, 2-[(pirimidin-4-il)fenil]metila, 3-[(pirimidin-2-il)fenil]metila, 3-[(pirimidin-3-il)fenil]metila, 3-[(pirimidin-4-il)fenil]metila, 4-[(pirimidin-2-il)fenil]metila, 4-[(pirimidin-3-il)fenil]metila, 4-[(pirimidin-4-il)fenil]metila, 2-[(piridin-2-il)fenil]metila, 2-[(piridin-3-il)fenil]metila, 2-[(piridin-4-il)fenil]metila, 3-[(piridin-2-il)fenil]metila, 3-[(piridin-3-il)fenil]metila, 3-[(piridin-4-il)fenil]metila, 4-[(piridin-2-il)fenil]metila, 4-[(piridin-3-il)fenil]metila, e 4-[(piridin-4-il)fenil]metila.

O terceiro aspecto da segunda categoria de R^1 refere-se a unidades em que L^1 é uma unidade tendo a fórmula:



em que o índice k é igual a 1 ou 2, exemplos não limitantes dos quais incluem unidades de R^5 escolhidas a partir de: 2-(pirimidin-2-il)fenila, 2-(pirimidin-3-il)fenila, 2-(pirimidin-4-il)fenila, 3-(pirimidin-2-il)fenila, 3-(pirimidin-3-il)fenila, 3-(pirimidin-4-il)fenila, 4-(pirimidin-2-il)fenila, 4-(pirimidin-3-il)fenila, 4-(pirimidin-4-il)fenila, 2-(piridin-2-il)fenila, 2-(piridin-3-il)fenila, 2-(piridin-4-il)fenila, 3-(piridin-2-il)fenila, 3-(piridin-3-il)fenila, 3-(piridin-4-il)fenila, 4-(piridin-2-il)fenila, 4-(piridin-3-il)fenila, e 4-(piridin-4-il)fenila.

O quarto aspecto da segunda categoria de R^1 refere-se a unidades em que L^1 é uma unidade tendo a fórmula:



e R^5 é uma unidade escolhida a partir de:

i) hidrogênio;

- ii) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada;
- iii) fenila substituída ou não-substituída; e
- iv) heteroarila substituída ou não-substituída.

A primeira interação do quarto aspecto de categoria duas dentre
5 unidades de R¹ abrange unidades de R⁵ que são escolhidas a partir de:

- i) hidrogênio; ou
- ii) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada.

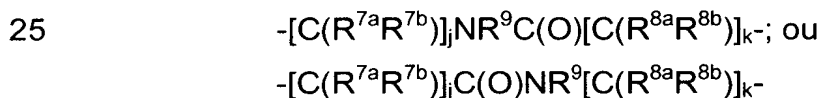
Exemplos não limitantes de unidades de R¹ abrangidos dentro
desta interação incluem: benzenossulfonamida, *N*-metil-benzenossulfona-
10 mida, *N*-etil-benzenossulfon-amida, *N*-(*n*-propil)-benzenossulfonamida, *N*-
(*iso*-propil)-benzenossulfonamida, *N*-(*n*-butil)-benzenossulfonamida, *N*-(*sec*-
butil)-benzenossulfonamida, *N*-(*iso*-butil)-benzenossulfonamida, e *N*-(*terc*-
butil)-benzenossulfonamida.

A segunda interação do quarto aspecto de duas categorias de
15 unidades de R¹ abrange unidades de R⁵ que são escolhidas:

- iii) fenila substituída ou não-substituída; ou
- iv) heteroarila substituída ou não-substituída.

Exemplos não limitantes de unidades de R¹ abrangidos dentro
desta interação incluem: *N*-fenila-benzenossulfonamida, *N*-(pirimidin-2-il)-
20 benzenossulfonamida, *N*-(pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida, *N*-(pirimidin-
5-il)-benzenossulfonamida, *N*-(piridin-2-il)-benzenossulfonamida, *N*-(piridin-3-
il)-benzenossulfonamida, e *N*-(piridin-4-il)-benzenossulfonamida.

O quinto aspecto da segunda categoria de R¹ refere-se a unida-
des em que L¹ é uma unidade tendo a fórmula:



em que R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, e R⁹ são cada qual independentemente hidrogê-
nio, metila, ou etila; o índices j e k são cada qual independentemente de 0 a
3.

30 A primeira interação do quinto aspecto da segunda categoria de
unidades de R¹ refere-se a unidades de R¹ em que unidades de R⁶ são liga-
das ao anel de fenila por meio de uma unidade de L¹ escolhida a partir de

unidades tendo a fórmula:

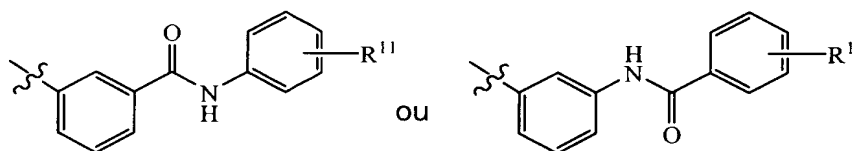
- i) -NH(CO)- ;
- ii) $\text{-NH(CO)CH}_2\text{-}$; e
- iii) -C(O)NH- ;

5 e R^6 compreende uma unidade escolhida a partir de:

viii) fenila substituída ou não-substituída; ou

x) $\text{C}_3\text{-C}_9$ heteroarila substituída ou não-substituída.

Exemplos não limitantes da primeira interação do quinto aspecto da segunda categoria de unidades de R^1 incluem unidades de fenila substituídas ou não-substituídas ligadas com unidades de ligação de amida tendo a fórmula -C(O)NH- ou -NH(CO)- . Os seguintes são exemplos de unidades de R^5 que são unidades de fenila não-substituídas ou substituídas ligadas por ligação de amida substituídas na posição 3 do anel de fenila de núcleo:



em que R^{11} compreende um ou mais das substituições de R^{12} para hidrogênio como definido e exemplificado aqui acima.

A terceira categoria de R^1 refere-se a unidades de fenila substituídas em que L^1 está ausente (o índice y é igual a 0) e R^5 compreende um ou mais substitutos para hidrogênio cada dos quais é independentemente escolhido a partir de unidades que compreendem:

20 viii) unidades $\text{C}_2\text{-C}_5$ heterocíclicas substituídas ou não-substituídas.

O anel $\text{C}_2\text{-C}_5$ heterocíclico de núcleo da terceira categoria de R^1 abrange os seguintes anéis não-substituídos: aziridinila (C_2), [1,2,3]triazolila (C_2), [1,2,4]triazolila (C_2), urazolila (C_2), oxazolila (C_3), azetidinila (C_3), pirazolidinila (C_3), imidazolidinila (C_3), oxazolidinila (C_3), isoxazolinila (C_3), oxazolila (C_3) isoxazolila (C_3), tiazolidinila (C_3), tiazolila (C_3), imidazolidinonila (C_3), isotiazolila (C_3), isotiazolinila (C_3), oxatiazolidinonila (C_3), oxazolidinonila (C_3), hidantoinila (C_3), tetraidrofuranila (C_4), pirrolidinila (C_4), tetraidrotiopentila (C_4), morfolinila (C_4), piperazinila (C_4), piperidinila (C_4), diidropiranila (C_5),

tetraidropiranila (C₅), e piperidin-2-onila (valerolactam) (C₅). Entretanto, os anéis C₂-C₅ heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos com uma ou mais unidades escolhidas a partir de:

5 i) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada, por exemplo, metila (C₁), etila (C₂), n-propila (C₃), *iso*-propila (C₃), n-butila (C₄), *sec*-butila (C₄), *iso*-butila (C₄), e *terc*-butila (C₄); ou

ii) amino -NH₂, mono ou - di-[C₁-C₄ alquila linear ou ramificada] amino substituído, por exemplo

10 -NH₂; -NHCH₃; -N(CH₃)₂; -NH(CH₂CH₃); -N(CH₂CH₃)₂;
-N(CH₃)(CH₂CH₃); -NH(CH₂CH₂CH₃); -N[CH(CH₃)₂]₂;
-N(CH₂CH₂CH₃)₂; -NH[CH(CH₃)₂]; -N(CH₂CH₂CH₃)[CH(CH₃)₂];
-N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃); -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃); -N[C(CH₃)₃]₂;
-N(CH₃)[CH(CH₃)₂]; -N(CH₂CH₃)[CH(CH₃)₂]₂; -NH[C(CH₃)₃];
-NH(CH₂CH₂CH₂CH₃); -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; -NH[CH₂CH(CH₃)₂];
15 -N[CH₂CH(CH₃)₂]₂; -NH[CH(CH₃)CH₂CH₃]; -N[CH(CH₃)CH₂CH₃]₂;
-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)[CH₂CH(CH₃)₂];
-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)[C(CH₃)₃]; e
-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)[CH(CH₃)CH₂CH₃].

L é uma unidade de ligação tendo a fórmula:

20
$$-[C(R^{4a}R^{4b})]_n-$$

em que cada unidade de R^{4a} e R^{4b} é independentemente escolhida a partir de:

i) hidrogênio; ou

25 ii) C₁-C₄ linear, ramificada, ou alquila cíclica; por exemplo, metila (C₁), etila (C₂), n-propil(C₃), *iso*-propila (C₃), ciclopropila (C₃), n-butila (C₄), *iso*-butila (C₄), *sec*-butila (C₄), e *terc*-butila (C₄);

o índice n é de 1 a 4. O índice n indica o número de unidades que compreende unidades de ligação L, por exemplo, uma unidade de ligação tendo a fórmula -CH₂- (metileno) teria um índice n igual a 1. Uma unidade de ligação tendo a fórmula -CH₂CH₂- (etileno) ou a unidade tendo uma
30 fórmula -CH(CH₃)CH₂- (1-metiletileno) cada qual tem um índice n igual a 2.

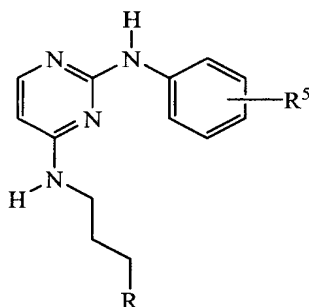
A primeira categoria de unidades de L refere-se a unidades de

alquilenos não-substituídas escolhidas a partir de:

- i) $-\text{CH}_2-$, metileno;
- ii) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, etileno;
- iii) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, propileno; e
- iv) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, butileno.

5

O primeiro aspecto da primeira categoria de unidades de L abrange grupos de ligação que são $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, propileno; como exemplificado na fórmula geral:



- O segundo aspecto da primeira categoria de unidades de L abrange grupos de ligação que são $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, etileno.

10

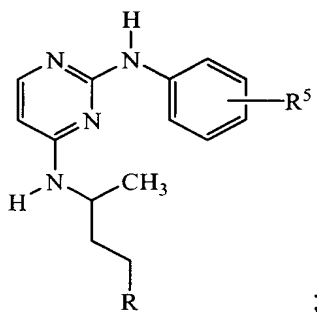
A segunda categoria de unidades de L refere-se a unidades de alquilenos substituídas por alquila escolhidas a partir de:

- i) $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, 1-metiletileno;
- ii) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 2-metiletileno;
- iii) $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 1-metilpropileno;
- iv) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, 2-metilpropileno; e
- v) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, 2,2-dimetilpropileno.

15

O primeiro aspecto da segunda categoria de unidades de L abrange grupos de ligação que são $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 1-metilpropileno; como exemplificado na fórmula geral:

20



em que a fórmula anterior abrange ambos os enantiômeros R e S da unidade de ligação.

L^1 é uma unidade de ligação que quando presente fornece unidades de R^5 com a fórmula:



em que y é igual a 1 quando L^1 estiver presente.

L^1 é uma unidade de ligação escolhida a partir de:

- i) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_j-$;
 ii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jO[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$;
 10 iii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$;
 iv) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO_2NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$;
 v) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9C(O)[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$;
 vi) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jC(O)NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$; ou
 vii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO_2NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$;

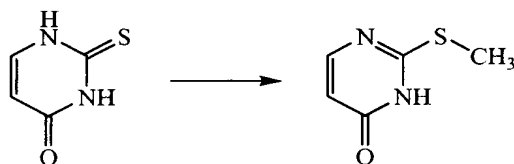
15 R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , e R^9 são cada qual independentemente hidrogênio, metila, ou etila; o índice j e k são cada qual independentemente de 0 a 3; o índice y é 0 ou 1.

As várias categorias, aspectos, interações, e exemplos de L^1 podem ser encontradas nas definições de R^1 e nos exemplos e tabelas descritas e listadas abaixo.

PROCEDIMENTO DE SÍNTESE

Os compostos da presente invenção podem ser preparados pelo seguinte procedimento geral, o formulador ajustando as condições de reação quando for necessário e que alguém versado na técnica poderá ser capaz de realizar sem desfazer a experimentação.

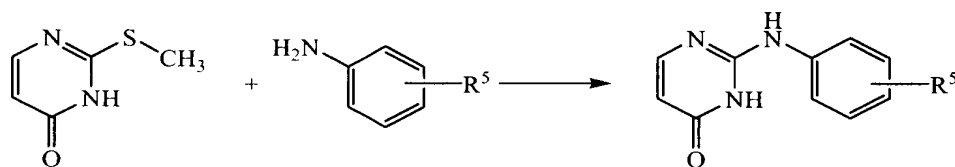
Etapa 1: Preparação de intermediário 2-(metiltio)pirimidina-4(3H)-ona. Este composto pode ser utilizado na preparação de cada análogo abrangido pela presente invenção. O procedimento geral segue.



Em uma solução de hidróxido de sódio (8 g, 200 mmols) em H_2O

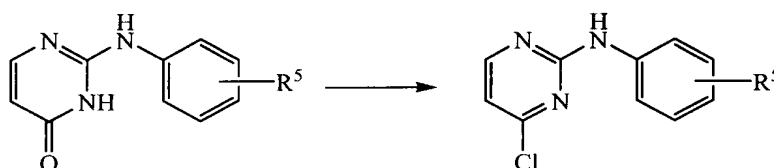
(75 mL) em temperatura ambiente é adicionado tiouridina (14,2g, 100 mmols). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Iodeto de metila (6,86 mL, 110 mmols) em THF (10 mL) é adicionado gota a gota lentamente e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Um sólido branco forma-se ao acidificar a mistura em pH 5 com ácido acético glacial. Neste momento, a mistura é resfriada em um banho de gelo e permitida repousar durante aproximadamente 2 horas depois das quais o produto final separa-se como um sólido branco e pode ser coletado por filtração. Primeira colheita de cristais tipicamente rende o produto desejado em um excesso de 60% de rendimento. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2,45 (s, 3H), 6,07 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

Etapa 2: Formação de intermediário de 2-anilino.



2-(fenilamino substituído ou não-substituído)pirimidin-4(3H)-ona: em um 2-(metil-tio)pirimidina-4(3H)-ona (14,2 g, 100 mmols) em diglima (60 mL) é adicionado à anilina substituída ou não-substituída a partir da escolha (200 mmols). A mistura resultante é aquecida em refluxo e agitada durante aproximadamente 18 horas. O produto que tipicamente forma-se como um sólido ao resfriar a mistura em temperatura ambiente, é lavado com solvente (pentano, hexano, ou isopentano). Entretanto, solvente pode ser adicionado à mistura de reação para induzir cristalização se necessário.

Etapa 3. Formação de intermediário de 4-cloro-2-anilino.



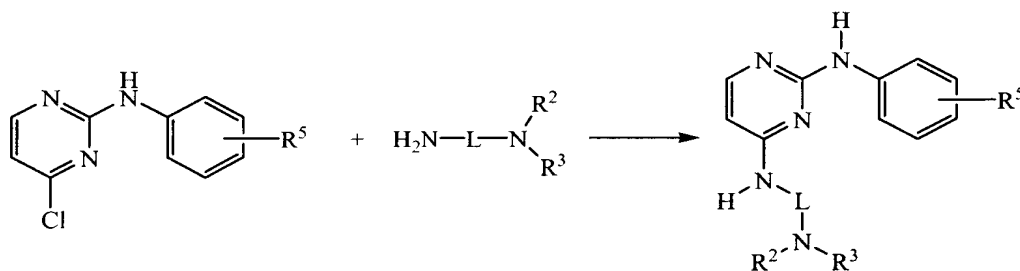
2-(fenilamino substituído ou não-substituído)-4-cloro-pirimidina: em um 2-(fenilamino substituído ou não-substituído)pirimidin-4(3H)-ona (5,02 g, 22,6 mmols) e *N,N*-dimetil-anilina (450 mL) é adicionado a partir de oxicloreto de fósforo (450 mL). A mistura resultante é aquecida em refluxo durante

15 minutos, resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é neutralizado em pH 7 com 1M de NaOH (aquoso). A camada orgânica é extraída com EtOAc (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo pode ser
 5 convenientemente purificado em sílica (5% de EtOAc em hexano) para proporcionar o composto desejado.

Alternativamente, o intermediário de 4-cloro-2-anilino pode ser sintetizado da seguinte maneira:

2-(fenilamino substituído ou não-substituído)-4-cloro-pirimidina:
 10 em uma 2-(fenilamino substituído ou não-substituído)pirimidin-4(3H)-ona (3,00 g, 13,5 mmols) em tolueno (30 mL) são adicionados *N,N*-dimetil-anilina (3,57 mL, 28,4 mmols) e oxicloreto de fósforo (1,24 mL, 13,5 mmols). A mistura resultante é aquecida em refluxo durante 15 minutos, resfriada em temperatura ambiente e neutralizada em pH 7 com 1M de NaOH (aquoso). A
 15 camada orgânica é extraída com EtOAc (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo pode ser convenientemente purificado a partir de sílica (5% de EtOAc em hexano) para proporcionar o composto desejado.

20 Etapa 4. Formação de compostos finais (análogos) da presente invenção.



À 2-(fenilamino substituído ou não-substituído)pirimidin-4(3H)-ona formada na Etapa (2) (100 mmols) em THF (500 mL) é adicionada diisopropiletilamina (200 mmols) seguida pela diamina desejada (200 mmols). A mistura resultante é aquecida em refluxo durante aproximadamente 18 horas. A reação é resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo que forma-se é diluído com água e extraído com solvente. As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vá-

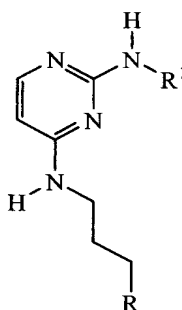
cuo. Este resíduo pode ser cristalizado ou purificado em sílica para proporcionar o composto final.

Esquemas I-IV aqui abaixo fornecem exemplos ilustrativos da preparação de compostos abrangidos pelas várias categorias da presente invenção.

Os análogos (compostos) da presente invenção são dispostos em várias categorias para ajudar o formulador aplicar uma estratégia sintética racional para a preparação de análogos que não são expressamente exemplificados aqui. A disposição em categorias não indica eficácia aumentada ou diminuída por quaisquer das composições da matéria descrita aqui.

CATEGORIAS ANÁLOGAS

Os compostos que compreendem Categoria I da presente invenção são 2,4-di-aminopirimidinas tendo a fórmula:



em que grupo de ligação L é uma unidade de propileno (-CH₂CH₂CH₂-) e unidades de R são unidades heterocíclicas ligadas à sustentação de núcleo por meio de um átomo de nitrogênio de anel.

Categoria I abrange as unidades R¹ que são unidades fenila substituídas por uma ou mais unidades R⁵ selecionadas a partir de:

- i) halogênio; -F, -Cl, -Br e -I;
- ii) nitro; -NO₂;
- iii) hidróxi; -OH;
- iv) amino ou mono- ou di-(C₁-C₄ alquila substituída)amino; *inter alia*, -NH₂, -NH(CH₃) e -N(CH₃)₂;
- v) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;
- vi) C₁-C₄ alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;

tituído;

que também são exemplificados abaixo na Tabela I.

TABELA I

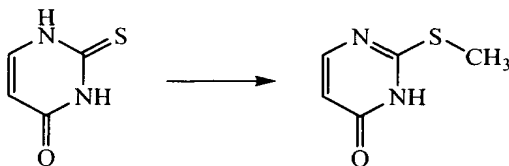
Nº	R	R ¹
1	pirrolidin-1-ila	3-clorofenila
2	pirrolin-1-ila	3-clorofenila
3	imidazolidin-1-ila	3-clorofenila
4	imidazolin-1-ila	3-clorofenila
5	pirazolidin-1-ila	3-clorofenila
6	pirazolin-1-ila	3-clorofenila
7	piperidin-1-ila	3-clorofenila
8	piperazin-1-ila	3-clorofenila
9	4-metilpiperazin-1-ila	3-clorofenila
10	morfolin-4-ila	3-clorofenila
11	pirrolidin-1-ila	4-clorofenila
12	pirrolin-1-ila	4-clorofenila
13	imidazolidin-1-ila	4-clorofenila
14	imidazolin-1-ila	4-clorofenila
15	pirazolidin-1-ila	4-clorofenila
16	pirazolin-1-ila	4-clorofenila
17	piperidin-1-ila	4-clorofenila
18	piperazin-1-ila	4-clorofenila
19	4-metilpiperazin-1-ila	4-clorofenila
20	morfolin-4-ila	4-clorofenila
21	pirrolidin-1-ila	3,4-diclorofenila
22	pirrolin-1-ila	3,4-diclorofenila
23	imidazolidin-1-ila	3,4-diclorofenila
24	imidazolin-1-ila	3,4-diclorofenila
25	pirazolidin-1-ila	3,4-diclorofenila
26	pirazolin-1-ila	3,4-diclorofenila
27	piperidin-1-ila	3,4-diclorofenila
28	piperazin-1-ila	3,4-diclorofenila
29	4-metilpiperazin-1-ila	3,4-diclorofenila

N°	R	R ¹
30	morfolin-4-ila	3,4-diclorofenila
31	pirrolidin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
32	pirrolin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
33	imidazolidin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
34	imidazolin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
35	pirazolidin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
36	pirazolin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
37	piperidin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
38	piperazin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
39	4-metilpiperazin-1-ila	3-cloro-4-metilfenila
40	morfolin-4-ila	3-cloro-4-metilfenila
41	pirrolidin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
42	pirrolin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
43	imidazolidin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
44	imidazolin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
45	pirazolidin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
46	pirazolin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
47	piperidin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
48	piperazin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
49	4-metilpiperazin-1-ila	3-cloro-4-fluorofenila
50	morfolin-4-ila	3-cloro-4-fluorofenila
51	pirrolidin-1-ila	3,4-difluorofenila
52	pirrolin-1-ila	3,4-difluorofenila
53	imidazolidin-1-ila	3,4-difluorofenila
54	imidazolin-1-ila	3,4-difluorofenila
55	pirazolidin-1-ila	3,4-difluorofenila
56	pirazolin-1-ila	3,4-difluorofenila
57	piperidin-1-ila	3,4-difluorofenila
58	piperazin-1-ila	3,4-difluorofenila
59	4-metilpiperazin-1-ila	3,4-difluorofenila
60	morfolin-4-ila	3,4-difluorofenila
61	pirrolidin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
62	pirrolin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila

N°	R	R ¹
63	imidazolidin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
64	imidazolin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
65	pirazolidin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
66	pirazolin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
67	piperidin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
68	piperazin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
69	4-metilpiperazin-1-ila	3 -CF ₃ -fenila
70	morfolin-4-ila	3 -CF ₃ -fenila
71	pirrolidin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
72	pirrolin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
73	imidazolidin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
74	imidazolin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
75	pirazolidin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
76	pirazolin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
77	piperidin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
78	piperazin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
79	4-metilpiperazin-1-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
80	morfolin-4-ila	3-CF ₃ -4-Cl-fenila
81	pirrolidin-1-ila	3-metilfenila
82	pirrolin-1-ila	3-metilfenila
83	imidazolidin-1-ila	3-metilfenila
84	imidazolin-1-ila	3-metilfenila
85	pirazolidin-1-ila	3-metilfenila
86	pirazolin-1-ila	3-metilfenila
87	piperidin-1-ila	3-metilfenila
88	piperazin-1-ila	3-metilfenila
89	4-metilpiperazin-1-ila	3-metilfenila
90	morfolin-4-ila	3-metilfenila
91	pirrolidin-1-ila	3-metoxifenila
92	pirrolin-1-ila	3-metoxifenila
93	imidazolidin-1-ila	3-metoxifenila
94	imidazolin-1-ila	3-metoxifenila
95	pirazolidin-1-ila	3-metoxifenila

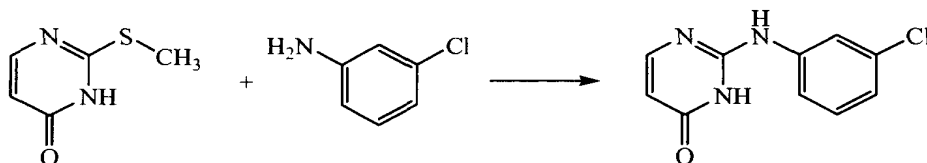
Nº	R	R ¹
96	pirazolin-1-ila	3-metoxifenila
97	piperidin-1-ila	3-metoxifenila
98	piperazin-1-ila	3-metoxifenila
99	4-metilpiperazin-1-ila	3-metoxifenila
100	morfolin-4-ila	3-metoxifenila
101	pirrolidin-1-ila	3-etilfenila
102	pirrolin-1-ila	3-etilfenila
103	imidazolidin-1-ila	3-etilfenila
104	imidazolin-1-ila	3-etilfenila
105	pirazolidin-1-ila	3-etilfenila
106	pirazolin-1-ila	3-etilfenila
107	piperidin-1-ila	3-etilfenila
108	piperazin-1-ila	3-etilfenila
109	4-metilpiperazin-1-ila	3-etilfenila
110	morfolin-4-ila	3-etilfenila
111	pirrolidin-1-ila	3-isopropilfenila
112	pirrolin-1-ila	3-isopropilfenila
113	imidazolidin-1-ila	3-isopropilfenila
114	imidazolin-1-ila	3-isopropilfenila
115	pirazolidin-1-ila	3-isopropilfenila
116	pirazolin-1-ila	3-isopropilfenila
117	piperidin-1-ila	3-isopropilfenila
118	piperazin-1-ila	3-isopropilfenila
119	4-metilpiperazin-1-ila	3-isopropilfenila
120	morfolin-4-ila	3-isopropilfenila

Os compostos que compreendem a Categoria I da presente invenção podem ser preparados pelo procedimento esboçado abaixo no Esquema I.

Esquema I

1

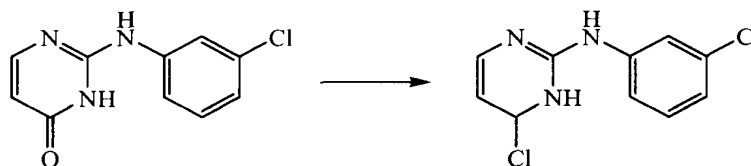
Reagentes e condições: (a) NaOH, THF, H₂O, MeI, temperatura ambiente, 18 horas.



1

2

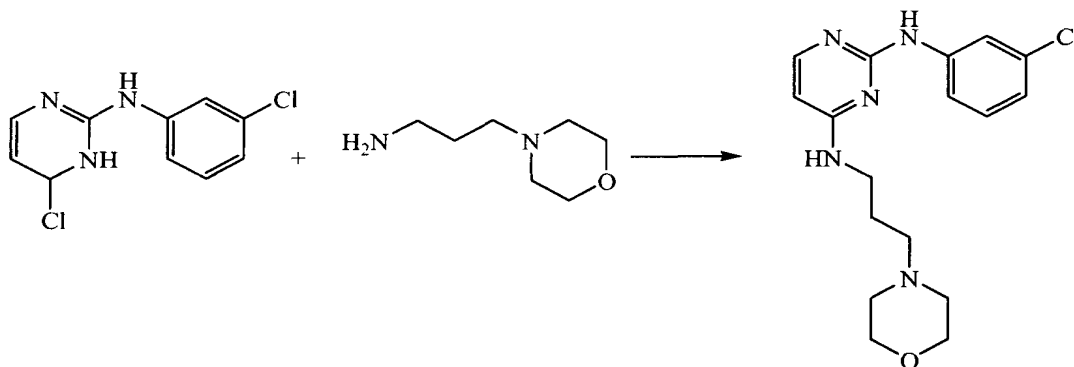
Reagentes e condições: (b) diglima, refluxo, 18 horas.



2

3

5 Reagentes e condições (c): POCl₃, *N,N*-dimetilanilina, refluxo, 15 minutos.



3

4

Reagentes e condições (d): DIPEA, THF, 80°C, 24 horas,

EXEMPLO 1*N*²-(3-clorofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina (4)

Preparação de 2-(metiltio)pirimidina-4(3*H*)-ona (1): em uma solução de hidróxido de sódio (6,24 g, 156,07 mmols) em H₂O (55 mL) em temperatura ambiente é adicionada tiouridina (10 g, 78,03 mmols). A mistura

resultante é agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Iodeto de metila (5,45 mL, 87,40 mmols) em THF (10 mL) é adicionado gota a gota lentamente, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Uma sólida branca forma-se ao acidificar a mistura em pH 5 com ácido acético glacial. A mistura é permitida repousar a 0°C (banho de gelo) durante 2 horas e filtrada para proporcionar 7,4 g (67% rendimento) do composto desejado como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2,45 (s, 3H), 6,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H).

Preparação de 2-(3-clorofenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (2): em 2-(metil-tio)pirimidina-4(3H)-ona, 1, (4,88 g, 34,37 mmols) em diglima (20 mL) é adicionada 3-cloroanilina (4,3 mL, 68,74 mmols). A mistura resultante é aquecida em refluxo e agitada durante 18 horas. Um sólido forma-se ao resfriar a mistura em temperatura ambiente. O sólido é lavado com hexano para proporcionar 5,0 g (66% rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 5,91 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8, 15,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H).

Preparação de 4-cloro-*N*-(3-clorofenil)pirimidin-2-amina (3): em um 2-(fenilamino substituído ou não-substituído)pirimidin-4(3H)-ona (3,00 g, 13,5 mmols) em tolueno (30 mL) são adicionados *N,N*-dimetil-anilina (3,57 mL, 28,4 mmols) e oxicloreto de fósforo (1,24 mL, 13,5 mmols). A mistura resultante é aquecida em refluxo durante 15 minutos, resfriada em temperatura ambiente e neutralizada em pH 7 com 1M de NaOH (aquoso). A camada orgânica é extraída com EtOAc (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado de sílica (5% de EtOAc em hexano) para proporcionar 2,0 g (61% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,06 - 7,04 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,1, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H).

Preparação de *N*²-(3-clorofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina (4): em 4-cloro-*N*-(3-clorofenil)pirimidin-2-amina, 3, (0,2 g, 0,84 mmol) em THF (4 mL), é adicionada diisopropiletilamina (0,29 mL, 1,67

mmol) seguida por 3-morfolino-propilamina (0,245 mL, 1,67 mmol). A mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 6 horas. Outros 2 equivalentes de 3-morfolinopropilamina (0,245 mL, 1,67 mmol) são adicionados, e a reação aquecida em refluxo e agitada durante 18 horas. A mistura resultante é aquecida em refluxo durante 18 horas. A reação é resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é diluído com 5 mL de água e extraído com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é diluído com 5 mL de água e extraído com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. Este resíduo é purificado em sílica (6% de MeOH em CH₂Cl₂ com 0,7% de Et₃N) para proporcionar 0,120 g (41% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DM-SO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,68 - 1,75 (m, 2H), 2,34 - 2,40 (m, 6H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,55 - 3,58 (m, 4H), 5,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 9,19 (br s, 1H). MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 348 (M+1).

Os seguintes são exemplos não limitantes de compostos que compreendem o primeiro aspecto da Categoria I da presente invenção, a caracterização a qual ajudará o formulador no estabelecimento das fórmulas químicas de compostos que especificamente não estão aqui exemplificados. Alternativamente, estes compostos podem da mesma forma ser sintetizados pela via sintética ou métodos descritos mais tarde no Esquema II.

*N*²-(3-Fluorofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,83 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,47 - 2,57 (m, 6H), 3,47 (bs, 2H), 3,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,68 (tt, *J* = 3,3, 1,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,81 (dt, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); HRMS calculada para C₁₇H₂₂FN₅O, 332,1887 *m/z* (M+H)⁺; observado 332,1887 *m/z*.

*N*²-(3-Nitrofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. Rendimento 96 mg (66%) ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,87 (m, 2H), 2,54 (m, 6H), 3,59 (s, 2H), 3,77 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 5,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,91 (s, 1H),

7,97 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H). HRMS calculada para $C_{17}H_{22}N_6O_3$, 343,1882 m/z (M+H)⁺; observado 343,1895 m/z .

N^2 -(3-Bromofenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,84 (m, 2H), 2,53 (m, 6H), 3,49 (bs, 2H), 3,78 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 5,88 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,318 (bs, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H). HRMS calculada para $C_{17}H_{22}N_5OBr$, 392,1086 m/z (M+H)⁺; observado 392,1090 m/z .

N^2 -(3-Aminofenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,83 (m, 2H), 2,52 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,79 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 5,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,12 (bs, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H). HRMS calculada para $C_{17}H_{24}N_6O$, 329,2090 m/z (M+H)⁺; observado 329,2085 m/z .

{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanol: 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,72 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30 - 2,41 (m, 6H), 3,30 - 3,38 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 4,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,10 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,80 (bs, 2H), 8,90 (s, 1H); HRMS calculada para $C_{18}H_{25}N_5O_2$, 344,2087 m/z (M+H)⁺; observado 344,2084 m/z .

N^2 -(3-Fenoxifenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 1,62 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 2,52 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 5,92 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 9,10 (bs, 1H). HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_5O_2$, 406,2243 m/z (M+H)⁺; observado 406,2252 m/z .

N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina: 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 1,65 - 1,74 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,30 - 2,38 (m, 10H), 3,32 - 3,34 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,2 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI, íon pos.) m/z : 361

(M+1).

*N*²-(4-(Benzilóxi)-3-clorofenil)-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. Rendimento 118 mg (46%) ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,89 (m, 6H), 2,64 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H),
 5 5,15 (s, 2H), 5,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,90 (m, 2H). HRMS calculada para C₂₄H₂₈N₅OCl, 438,2061 *m/z* (M+H)⁺; observado 438,2077 *m/z*.

*N*²-(3-Nitrofenil)-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,87 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 3,00 (m, 2H),
 10 3,22 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 6,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,968 (m, 2H), 8,98 (s, 1H). HRMS calculada para C₁₇H₂₂N₆O₂, 343,1882 *m/z* (M+H)⁺; observado 343,1895 *m/z*.

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,71 (m, 6H), 2,50 (m, 6H), 3,37
 15 (m, 3H), 5,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,2 (s, 1H). HRMS calculada para C₁₇H₂₂N₅Cl, 332,1642 *m/z* (M+H)⁺; observado 332,1655 *m/z*.

*N*²-(3-Metilfenil)-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,78 - 2,06 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,85 - 3,00
 20 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 4H), 6,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,34 (bs, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,77 (bs, 1H); HRMS calculada para C₁₈H₂₇N₅Cl, 312,2188 *m/z* (M+H)⁺; observado 312,2191 *m/z*.

*N*²-[3-Metoxifenil]-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,80 - 2,10 (m, 6H), 2,87 - 3,02 (m,
 25 2H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,29 (bs, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,78 (bs, 1H); HRMS calculada para C₁₈H₂₅N₅O, 328,2137 *m/z* (M+H)⁺; observado
 30 328,2149 *m/z*.

*N*²-[3-Trifluorometil-fenil]-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,77 - 2,04 (m, 6H), 2,83 - 3,00

(m, 2H), 3,03 - 3,20 (m, 2H), 3,31 - 3,70 (m, 4H), 6,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,8 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,40 (bs, 1H), 10,73 (bs, 1H), 11,00 (s, 1H); HRMS calculada para $C_{18}H_{24}N_5F_3Cl$, 366,1906 m/z ($M+H$)⁺; observado 366,1906 m/z .

Cloridrato de N^2 -(3-clorofenil)- N^4 -[3-(1-metilpiperidin-4-il)-metil]-pirimidina-2,4-diamina. 1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 1,53 - 1,58 (m, 2H), 2,04 - 2,09 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,98 - 3,05 (m, 2H), 3,46 - 3,59 (m, 4H), 6,31 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,27 - 7,48 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,83 (s, 1H). MS (ESI, íon pos.) m/z : 332 ($M+1$).

N^2 -(3-Isopropilfenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 1,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 1,69 - 1,77 (m, 2H), 2,34 - 2,37 (m, 6H), 2,78 - 2,85 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,55 - 3,58 (m, 4H), 5,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7,53 (bs, 1H), 7,77 (bs, 2H), 8,84 (s, 1H). HRMS calculada para $C_{20}H_{29}N_5O$, 356,2450, m/z ($M+H$)⁺; observado 356,2463 m/z .

N^2 -(3,5-bis-trifluorometil-fenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: 1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,12 - 2,22 (m, 2H), 3,13 - 3,27 (m, 4H), 3,49 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H); HRMS calcd for $C_{19}H_{21}F_6N_5O$, 450,1729 m/z ($M+H$)⁺; observado 450,1743 m/z .

N^4 -(3-Morfolin-4-il-propil)- N^2 -(3-trifluorometóxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina: MS (ESI, íon pos.) m/z : 398 ($M+1$).

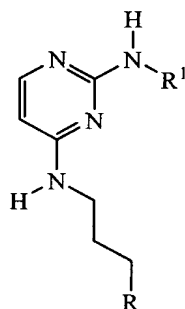
N^4 -(3-Morfolin-4-il-propil)- N^2 -[3-(1,1,2,2-tetraflúor-etóxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina: MS (ESI, íon pos.) m/z : 430 ($M+1$).

Outros compostos que estão abrangidos dentro do primeiro aspecto de Categoria I da presente invenção, porém que não são completamente exemplificados, incluem:

- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
10 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
15 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
20 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
25 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina; e
30 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina.

Os compostos que compreendem o segundo aspecto de Categoria I da presente invenção são 2,4-di-aminopirimidinas tendo a fórmula:



em que unidades R^1 fenila são substituídas por uma ou mais unidades R^5 selecionadas a partir de:

x) unidades C_3 - C_9 heteroarila substituídas ou não-substituídas; que também são exemplificados abaixo na Tabela II.

5

TABELA II

Nº	R	R^1
121	pirrolidin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
122	pirrolin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
123	imidazolidin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
124	imidazolin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
125	pirazolidin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
126	pirazolin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
127	piperidin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
128	piperazin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
129	4-metilpiperazin-1-ila	2-(piridin-2-il)fenila
130	morfolin-4-ila	2-(piridin-2-il)fenila
131	pirrolidin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
132	pirrolin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
133	imidazolidin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
134	imidazolin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
135	pirazolidin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
136	pirazolin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
137	piperidin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
138	piperazin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
139	4-metilpiperazin-1-ila	2-(piridin-3-il)fenila
140	morfolin-4-ila	2-(piridin-4-il)fenila
141	pirrolidin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila

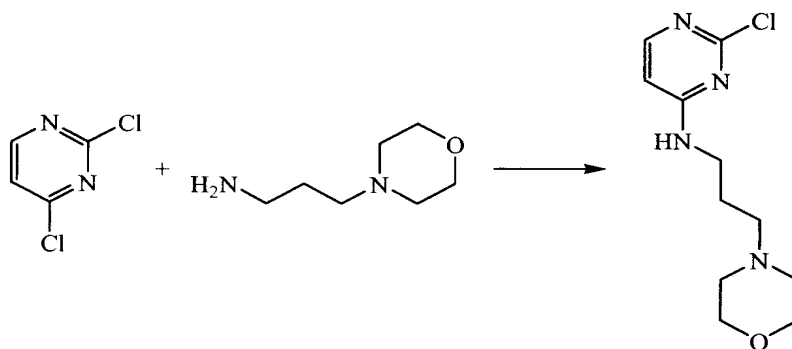
N°	R	R ¹
142	pirrolin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
143	imidazolidin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
144	imidazolin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
145	pirazolidin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
146	pirazolin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
147	piperidin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
148	piperazin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
149	4-metilpiperazin-1-ila	2-(piridin-4-il)fenila
150	morfolin-4-ila	2-(piridin-4-il)fenila
151	pirrolidin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
152	pirrolin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
153	imidazolidin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
154	imidazolin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
155	pirazolidin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
156	pirazolin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
157	piperidin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
158	piperazin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
159	4-metilpiperazin-1-ila	3-(piridin-2-il)fenila
160	morfolin-4-ila	3-(piridin-2-il)fenila
161	pirrolidin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
162	pirrolin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
163	imidazolidin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
164	imidazolin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
165	pirazolidin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
166	pirazolin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
167	piperidin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
168	piperazin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
169	4-metilpiperazin-1-ila	3-(piridin-3-il)fenila
170	morfolin-4-ila	3-(piridin-4-il)fenila
171	pirrolidin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
172	pirrolin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
173	imidazolidin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
174	imidazolin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila

N°	R	R ¹
175	pirazolidin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
176	pirazolin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
177	piperidin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
178	piperazin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
179	4-metilpiperazin-1-ila	3-(piridin-4-il)fenila
180	morfolin-4-ila	3-(piridin-4-il)fenila
181	pirrolidin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
182	pirrolin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
183	imidazolidin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
184	imidazolin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
185	pirazolidin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
186	pirazolin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
187	piperidin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
188	piperazin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
189	4-metilpiperazin-1-ila	4-(piridin-2-il)fenila
190	morfolin-4-ila	4-(piridin-2-il)fenila
191	pirrolidin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
192	pirrolin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
193	imidazolidin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
194	imidazolin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
195	pirazolidin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
196	pirazolin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
197	piperidin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
198	piperazin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
199	4-metilpiperazin-1-ila	4-(piridin-3-il)fenila
200	morfolin-4-ila	4-(piridin-4-il)fenila
201	pirrolidin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
202	pirrolin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
203	imidazolidin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
204	imidazolin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
205	pirazolidin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
206	pirazolin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
207	piperidin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila

N°	R	R ¹
208	piperazin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
209	4-metilpiperazin-1-ila	4-(piridin-4-il)fenila
210	morfolin-4-ila	4-(piridin-4-il)fenila
211	pirrolidin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
212	pirrolin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
213	imidazolidin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
214	imidazolin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
215	pirazolidin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
216	pirazolin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
217	piperidin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
218	piperazin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
219	4-metilpiperazin-1-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
220	morfolin-4-ila	3-(pirimidin-2-il)fenila
221	pirrolidin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
222	pirrolin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
223	imidazolidin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
224	imidazolin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
225	pirazolidin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
226	pirazolin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
227	piperidin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
228	piperazin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
229	4-metilpiperazin-1-ila	3-(pirimidin-3-il)fenila
230	morfolin-4-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
231	pirrolidin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
232	pirrolin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
233	imidazolidin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
234	imidazolin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
235	pirazolidin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
236	pirazolin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
237	piperidin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
238	piperazin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
239	4-metilpiperazin-1-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila
240	morfolin-4-ila	3-(pirimidin-4-il)fenila

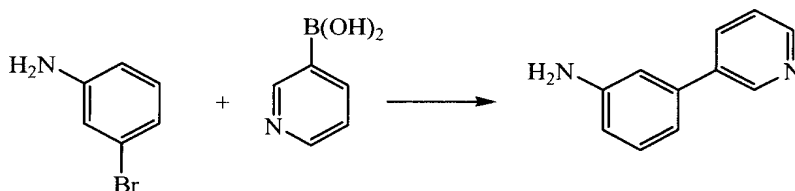
Os compostos que compreendem o segundo aspecto de Categoria I da presente invenção podem ser preparados pelo procedimento esboçado abaixo no Esquema II e Exemplo 2.

Esquema II



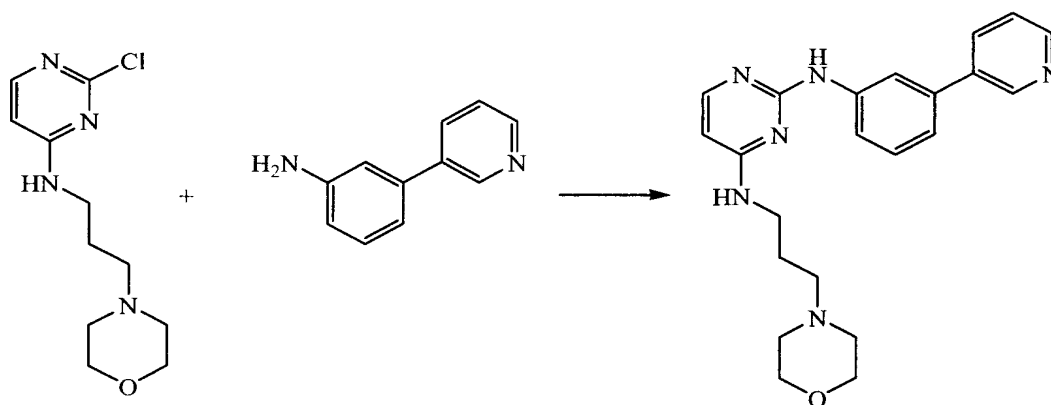
5

- 5 Reagentes e condições: (a) n-BuOH, H₂O, DIPEA; temperatura ambiente, 18 horas.



6

- Reagentes e condições (b): NaCO₃, Pd(PPh₃)₄, EtOH/tolueno/H₂O; 80°C, 18 horas.



5

6

7

- Reagentes e condições (c): EtOH/H₂O, HCl; 80°C, 18 horas.

EXEMPLO 2 N^2 -[3-(Piridin-3-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina (7)

Preparação de 2-cloro-N-(3-morfolinopropil)pirimidin-4-amina (5): em 2,4-dicloropirimidina (5,0 g, 33,5 mmols), diisoproiletilamina (5,85 ml, 33,5 mmols) em 50 ml de uma mistura 1:1 de n-butanol e água, é adicionada 3-morfolinopropan-1-amina (4,90 ml, 33,5 mmols). A mistura resultante foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. A mistura é em seguida concentrada em vácuo, diluída com 30 mL água e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml) e NaCl saturado (2 x 20 ml), em seguida secadas em sulfato de magnésio. O resíduo é purificado em sílica (25% de EtOAc em Hexano) para proporcionar 4,5g (51% de rendimento) do produto desejado. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 1,83 (q, *J* = 2,0Hz, 2H), 2,54 (m, 6H), 3,53 (bs, 2H), 3,79 (t, *J* = 4,7Hz, 4H), 6,24 (d, *J* = 5,67Hz, 1H), 6,92 (bs, 1H), 7,99 (bs, 1H). MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 257 (M+1).

Preparação de 3-(piridin-3-il)benzenamina (6): em 3-bromo-anilina (513,1 mg, 2,983 mmols) foram adicionados etanol/tolueno (1:1, 20 mL), ácido 3-piridinilborônico (397,3 mg, 3,232 mmols), carbonato de sódio (1,85 g, 17,45 mmols) em 9 mL de água, e tetracis(trifenilfosfina)paládio (504,3 mg, 0,439 mmol). A mistura resultante é aquecida a 80°C e agitada durante 16 horas. A mistura reacional é resfriada, diluída com 10 mL de água e extraída com EtOAc (3 x 25 ml). Os orgânicos foram combinados e, lavados com 10 mL de água e NaCl saturado aquoso (2 x 10 mL), em seguida secados em sulfato de magnésio e concentrados em vácuo até um óleo marrom. O óleo é purificado em sílica (0-5% de MeOH em CH₂Cl₂) para proporcionar 345 mg (68% de rendimento) do composto desejado. MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 171 (M+1).

Preparação de N^2 -(3-(piridin-3-il)-fenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina(7): em 2-cloro-N-(3-morfolinopropil)pirimidin-4-amina, 5, (105,7 mg, 0,4117 mmol) em 3 mL de EtOH/água (1:1) são adicionados 3-(piridin-3-il)benzenamina (84,0 mg, 0,4941 mmol) e 2 gotas de HCl concentrado. A mistura resultante é aquecida a 80°C com agitação durante 3 dias.

A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O produto foi diluído com 5 mL de solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa e extraído com EtOAc (3 x 10 ml). Os orgânicos combinados são lavados com 20 ml de água e NaCl saturado aquoso (2x 10 ml), em seguida secados em sulfato de magnésio e concentrados em vácuo. O resíduo é purificado em sílica (5-8% de MeOH em CH₂Cl₂) para proporcionar 61 mg (38% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,63 - 1,77 (m, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 6H), 3,30 - 3,47 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 5,96 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,28 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). HRMS calculada para C₂₂H₂₆N₆O, 391,2246 *m/z* (M+H)⁺; observado 391,2242 *m/z*.

Os seguintes são exemplos não limitantes de compostos que compreendem o segundo aspecto de Categoria I da presente invenção, a caracterização a qual ajudará o formulador no estabelecimento das fórmulas químicas de compostos que especificamente não estão aqui exemplificados. Alternativamente, estes compostos podem ser da mesma forma sintetizados pela rotina sintética ou métodos descritos mais cedo no Esquema I.

*N*²-[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,71 - 1,76 (m, 2H), 2,25 - 2,34 (m, 6H), 2,52 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 6,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,86 (bs, 1H), 9,28 (s, 1H). HRMS calculada para C₂₄H₂₆N₆OS, 447,1967 *m/z* (M+H)⁺; observado 447,1976 *m/z*.

*N*²-[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: HRMS calculada para C₂₅H₂₈N₆O, 429,2397 *m/z* (M+H)⁺; observado 429,2395 *m/z*.

*N*²-[3-(1H-Indol-4-il)-fenil]-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: HRMS calculada para C₂₅H₂₉N₆O, 429,2397 *m/z* (M+H)⁺; observado 429,2406 *m/z*.

*N*²-[3-(Piridin-4-il)-fenil]-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-

diamina: HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_6O$, 391,2246 m/z (M+H)⁺; observado 391,2255 m/z .

N^2 -[3-(1H-Indol-6-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: HRMS calculada para $C_{25}H_{29}N_6O$, 429,2403 m/z (M+H)⁺; observado 429,2412 m/z .

Outros compostos que estão abrangidos dentro do segundo aspecto de Categoria II da presente invenção, porém que não são exemplificados completamente incluem:

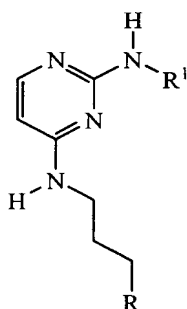
- N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;

N^2 -[3-(1H-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina; e

N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina.

- 5 O terceiro aspecto de Categoria I da presente invenção é 2,4-diamino-pirimidinas tendo a fórmula:



em que as unidades R^1 fenila são substituídas por uma ou mais unidades R^5 seleccionadas a partir de:

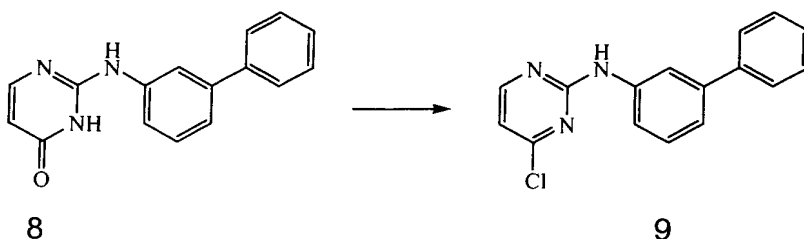
- viii) fenila substituída ou não-substituída;
10 que também são exemplificadas abaixo na Tabela III.

TABELA III

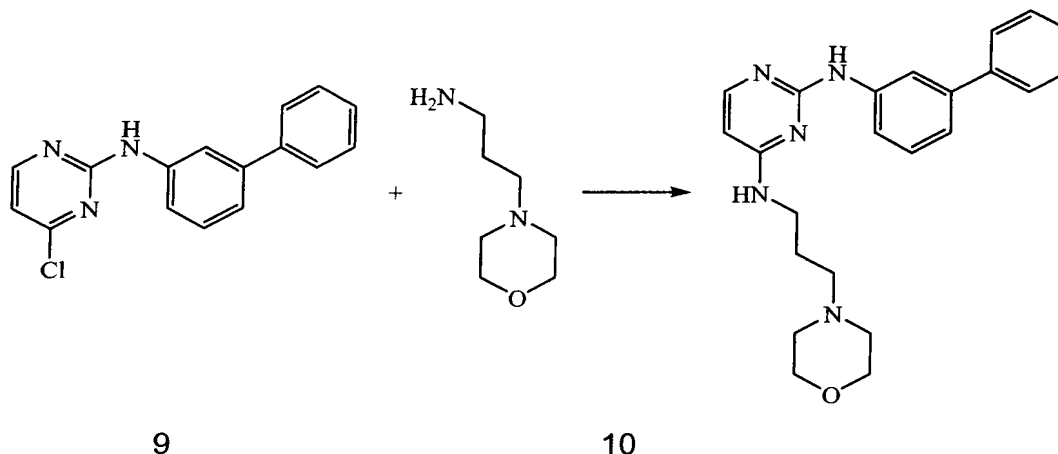
Nº	R	R^1
241	pirrolidin-1-ila	bifenil-3-ila
242	pirrolin-1-ila	bifenil-3-ila
243	imidazolidin-1-ila	bifenil-3-ila
244	imidazolin-1-ila	bifenil-3-ila
245	pirazolidin-1-ila	bifenil-3-ila
246	pirazolin-1-ila	bifenil-3-ila
247	piperidin-1-ila	bifenil-3-ila
248	piperazin-1-ila	bifenil-3-ila
249	4-metilpiperazin-1-ila	bifenil-3-ila
250	morfolin-4-ila	bifenil-3-ila
251	pirrolidin-1-ila	bifenil-4-ila
252	pirrolin-1-ila	bifenil-4-ila
253	imidazolidin-1-ila	bifenil-4-ila
254	imidazolin-1-ila	bifenil-4-ila

—





Reagentes e condições (b): POCl₃, *N,N*-dimetilanilina, refluxo, 15 minutos.



Reagentes e condições (c): DIPEA, THF, refluxo, 18 horas,

5 EXEMPLO 3

*N*²-Bifenil-3-il-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina (10)

Preparação de 2-(3-bifenilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (8): em 2-(metiltio)-pirimidina-4(3*H*)-ona (790 mg, 5,5 mmols) em 5 mL de diglima é adicionado 3-amino-bifenila (1,91 g, 11,2 mmols). A mistura resultante é agitada em refluxo durante 18 horas. A mistura é resfriada em temperatura ambiente e hexano é adicionado para formar um precipitado que é coletado por filtração para proporcionar 1,34 g (92% de rendimento) do composto desejado que é utilizado sem purificação. MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 264 (M+1).

Preparação de 4-cloro-*N*-(3-bifenil)pirimidin-2-amina (9): em 2-(3-bifenil-amino)pirimidin-4(3*H*)-ona (1,34 g, 5,0 mmols) e *N,N*-dimetilanilina (1,5 mL) são adicionados 10 mL de oxicloreto de fósforo. A mistura resultante é aquecida em refluxo durante 1 hora, resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é neutralizado com 1M de NaOH (aquoso). Os orgânicos são extraídos em porções de EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado em sílica (5% de EtOAc

em hexano) para proporcionar 780 mg (54% de rendimento) do composto desejado. MS (ESI, íon pos.) m/z : 282 ($M+1$).

Preparação de N^2 -bifenil-3-il- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina (10): em 4-cloro-N-(3-bifenil)pirimidin-2-amina (301,0 mg, 1,07 mmol) em 5 mL de THF é adicionado carbonato de potássio (396 mg, 2,15 mmols) seguido por 3-morfolinopropil-amina (0,3 mL, 2,05 mmols). A mistura resultante é aquecida em refluxo durante 96 horas. A reação é resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é diluído com 15 mL de água e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas ($MgSO_4$) e concentradas em vácuo. O produto bruto é purificado em sílica (5% de MeOH em CH_2Cl_2) para proporcionar 362 mg (87% de rendimento) do composto desejado. 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 1,69 (m, 2H), 2,26 - 2,32 (m, 6H), 3,38 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 4,2$ Hz, 4H), 5,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,73 (bs, 1H), 7,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,23 (bs, 1H), 9,05 (s, 1H). MS (ESI, íon pos.) m/z : 390 ($M+1$).

Os seguintes são exemplos não limitantes de compostos que compreendem o terceiro aspecto de Categoria I da presente invenção, a caracterização a qual ajudará o formulador no estabelecimento das fórmulas químicas de compostos que especificamente não estão aqui exemplificados. Alternativamente, estes compostos podem ser da mesma forma sintetizados pela rotina sintética ou métodos descritos mais cedo no Esquema II.

N^2 -(3'-Nitrobifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,80 - 1,88 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,56 (bs, 2H), 3,76 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 5,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,58 (bs, 1H), 7,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,52 (bs, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_3$, 435,2145 m/z ($M+H$) $^+$; observado 435,2125 m/z .

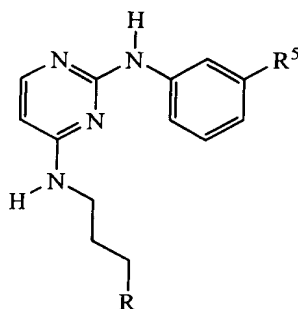
Outros compostos que estão abrangidos dentro do terceiro as-

pecto de Categoria II da presente invenção porém, que não são exemplificados completamente incluem:

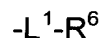
- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -[(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina];
- N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina.

Os compostos que compreendem Categoria II da presente invenção são 2,4-di-aminopirimidinas tendo a fórmula:



em que R é uma unidade heterocíclica ligada ao andaime de núcleo por meio de um átomo de nitrogênio e R¹ é uma unidade fenila substituída por categoria diferente de unidades R⁵ que têm a fórmula:



e L¹ e R⁶ também são aqui definidos abaixo na Tabela IV.

TABELA IV

Nº	R	L ¹	R ⁶
281	pirrolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
282	pirrolin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
283	imidazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
284	imidazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
285	pirazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
286	pirazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
287	piperidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
288	piperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
289	4-metilpiperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	-H
290	morfolin-4-ila	-SO ₂ NH-	-H
291	pirrolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
292	pirrolin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
293	imidazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
294	imidazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
295	pirazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
296	pirazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
297	piperidin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃

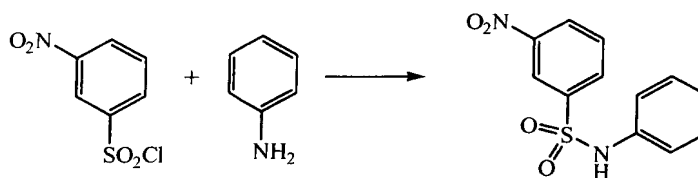
N°	R	L ¹	R ⁶
298	piperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
299	4-metilpiperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
300	morfolin-4-ila	-SO ₂ NH-	-CH ₃
301	pirrolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
302	pirrolin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
303	imidazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
304	imidazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
305	pirazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
306	pirazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
307	piperidin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
308	piperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
309	4-metilpiperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	fenila
310	morfolin-4-ila	-SO ₂ NH-	fenila
311	pirrolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
312	pirrolin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
313	imidazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
314	imidazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
315	pirazolidin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
316	pirazolin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
317	piperidin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
318	piperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
319	4-metilpiperazin-1-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
320	morfolin-4-ila	-SO ₂ NH-	piridin-3-ila
321	pirrolidin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
322	pirrolin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
323	imidazolidin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
324	imidazolin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
325	pirazolidin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
326	pirazolin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
327	piperidin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
328	piperazin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
329	4-metilpiperazin-1-ila	-NHC(O)-	fenila
330	morfolin-4-ila	-NHC(O)-	fenila

Nº	R	L ¹	R ⁶
331	pirrolidin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
332	pirrolin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
333	imidazolidin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
334	imidazolin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
335	pirazolidin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
336	pirazolin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
337	piperidin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
338	piperazin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
339	4-metilpiperazin-1-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
340	morfolin-4-ila	-NHC(O)-	piridin-3-ila
341	pirrolidin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
342	pirrolin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
343	imidazolidin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
344	imidazolin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
345	pirazolidin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
346	pirazolin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
347	piperidin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
348	piperazin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
349	4-metilpiperazin-1-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
350	morfolin-4-ila	-C(O)NH-	piridin-3-ila
351	pirrolidin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
352	pirrolin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
353	imidazolidin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
354	imidazolin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
355	pirazolidin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
356	pirazolin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
357	piperidin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
358	piperazin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
359	4-metilpiperazin-1-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila
360	morfolin-4-ila	-CH ₂ CH ₂ -	piridin-3-ila

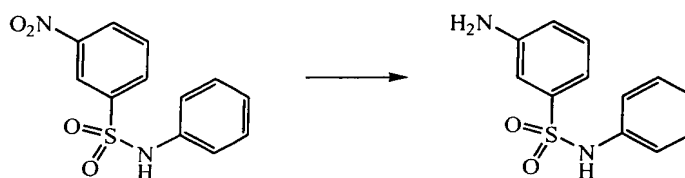
Os compostos que compreendem a Categoria II da presente invenção podem ser preparados pelo procedimento esboçado abaixo no Esquema IV e Exemplo 4.

Esquema IV

Formação de intermediário 12 de benzenossulfonato

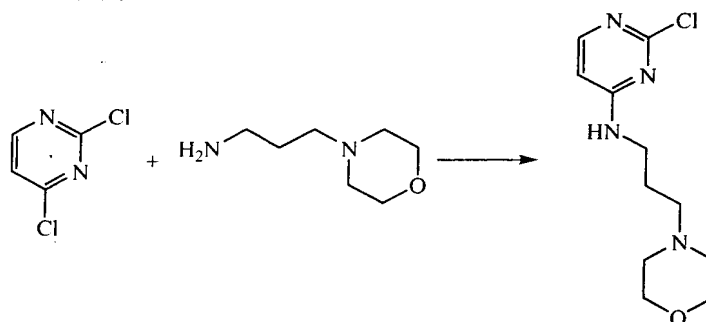


11

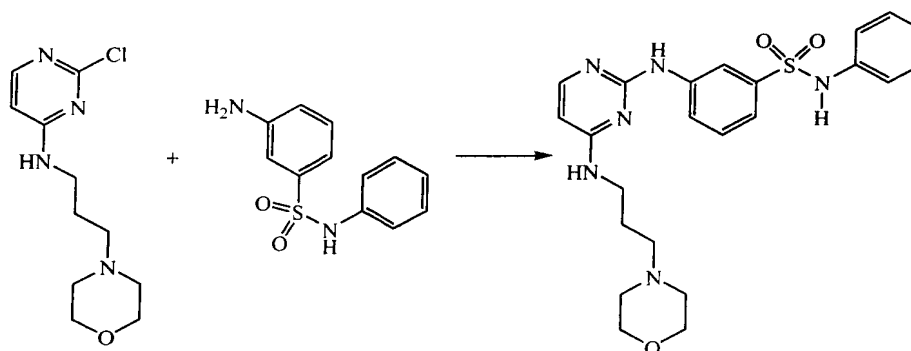
Reagentes e condições: (a) K_2CO_3 , THF, $50^\circ C$ 18 horas.

11

12

Reagentes e condições: (b) $SnCl_2$, THF, microondas a $135^\circ C$, 15 minutos.5 Preparação de Inibidor de PKC- α 

13

Reagentes e condições: (c) n -BuOH, H_2O , DIPEA, temperatura ambiente, 18 horas.

13

12

14

Reagentes e condições (d): EtOH/ H_2O (1:1), HCl, $70^\circ C$ 18 horas.

EXEMPLO 4

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzenossulfonamida (14)

O intermediário, 3-amino-N-fenilbenzenossulfonamida (12), pode ser convenientemente preparado pelas seguintes etapas a partir de anilina e cloreto de 3-nitrobenzeno-1-sulfonila. Outros intermediários de sulfonamida podem ser preparados de uma maneira similar, o formulador fazendo ajustes às condições de reação as quais são conhecidas por aqueles versados na técnica.

Preparação de 3-nitro-N-fenilbenzenossulfonamida (11): em cloreto de 3-nitrobenzeno-1-sulfonila (296,9 mg, 1,340 mmol) são adicionados THF (20 mL), anilina (134,8 mg, 1,447 mmol) e carbonato de potássio (408,5 mg, 2,955 mmols). A mistura resultante é aquecida a 50°C durante 16 horas. A mistura reacional é subsequentemente resfriada e concentrada em vácuo depois disso, o resíduo é tratado com 10 ml de H₂O e extraído com EtOAc (75 mL). A camada orgânica é lavada com NaCl aquoso saturado (2 x 75 mL), secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado em sílica (CH₂Cl₂) para proporcionar 257 mg (69% de rendimento) do composto desejado. MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 279 (M+1).

Preparação de 3-amino-N-fenilbenzenossulfonamida (12): em 3-nitro-N-fenilbenzenossulfonamida (255,5 mg, 0,919 mmol) em 4 mL de THF, é adicionado diidrato de SnCl₂ (1,015 g, 4,486 mmols). A mistura resultante é aquecida em um reator de microondas a uma força de 75 Watts e 135°C durante 1 min, em seguida a 15 Watts e 135°C durante 14 minutos. A reação é resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e permitida agitar durante cerca de 12 horas. A mistura reacional é em seguida extraída com EtOAc (75 mL). A camada orgânica é lavada com H₂O (75 mL), NaCl aquoso saturado (2 x 75 mL), secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir um resíduo amarelo. Este resíduo é purificado em sílica (0-4% de MeOH em CH₂Cl₂) para proporcionar 178 mg (78% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 5,57 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*

= 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H). MS (ESI, íon pos.) m/z : 249 (M+1).

Preparação de 2-cloro-*N*-(3-morfolinopropil)pirimidin-4-amina (13): em 2,4-dicloropirimidina (5,0 g, 33,5 mmols), diisopropiletilamina (5,85 ml, 33,5 mmols) em 50 mL de uma mistura 1:1 de *n*-BuOH-H₂O (1:1), é adicionado 3-morfolinopropan-1-amina (4,90 mL, 33,5 mmols). A mistura resultante é agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. A mistura é em seguida concentrada em vácuo, diluída com 30 mL de H₂O e extraída com EtOAc (3 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 75 mL), NaCl aquoso saturado (2 x 75 mL), e secadas (MgSO₄). O resíduo é purificado em sílica (25% de EtOAc em hexano) para proporcionar 4,5 g (53% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,81 (m, 2H), 2,43 - 2,62 (m, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,79 - 3,94 (m, 4H), 6,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,92 (bs, 1H), 7,99 (bs, 1H). MS (ESI, íon pos.) m/z : 257 (M+1).

Preparação de *N*-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzenossulfonamida (14): em 2-cloro-*N*-(3-morfolinopropil)pirimidin-4-amina, 13, (103,1 mg, 0,4016 mmol) em 30 mL de EtOH-H₂O (1:1) é adicionado 3-amino-*N*-fenilbenzenossulfonamida, 12, (116,5 mg, 0,4697 mmol) e 4 gotas de HCl concentrado. A mistura resultante é aquecida a 70°C com agitação suficiente durante 16 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente em seguida e concentrada em vácuo. O produto é extraído com EtOAc (100 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (2 x 75 mL) e NaCl saturado aquoso (2 x 75 mL), secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo resultante é purificado em sílica (5-10% de MeOH em CH₂Cl₂) para proporcionar 157 mg (83% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,72 (m, 2H), 2,34 - 2,39, (m, 6H), 3,30 - 3,41 (m, 2H), 3,55-59 (m, 4H), 5,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (bs, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,24 (bs, 1H) HRMS calculada para C₂₃H₂₈N₆O₃, 469,2022 m/z (M+H)⁺; ob-

servado 469,2020 m/z .

Os seguintes são exemplos não limitantes de compostos que compreendem a Categoria II da presente invenção, a caracterização a qual ajudará o formulador no estabelecimento das fórmulas químicas de compostos que especificamente não estão aqui exemplificados. Alternativamente, estes compostos podem ser da mesma forma sintetizados pela rotina sintética ou métodos descritos mais cedo no Esquema I.

N^2 -[3-(1*H*-Imidazol-1-ilmetil)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,84 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,27 - 2,37 (m, 2H), 2,48 - 2,56 (m, 4H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 3,77 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,27 (bs, 1H), 6,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$, 394,2355 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 394,2371 m/z .

3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-*N*-(piridin-3-ilmetil)-benzenossulfonamida. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1,62 - 1,77 (m, 2H), 2,28 - 2,40 (m, 6H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 3,52 - 3,57 (m, 4H), 4,05 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,00 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 3H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 - 7,95 (m, 2H), 8,15 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,33 (s, 1H) HRMS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$, 484,2131 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 484,2148 m/z .

N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-ilmetil)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina.

3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzenossulfonamida ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,96 - 3,12 (m, 2H), 3,14 - 3,19 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 3,79 - 4,10 (m, 4H), 6,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,58 - 7,65 (m, 3H), 7,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,34 (bs, 1H), 11,01 (s, 1H); HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 393,1709 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 393,1719 m/z .

N-(3-Clorofenil)-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida: HRMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{OCl}$, 451,2013 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 451,2016 m/z .

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 1,67 (m, 2H), 2,18 - 2,34 (m, 6H), 3,29 - 3,42 (m, 2H), 3,53 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 5,93 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 7,45 (bs, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 7,74 - 7,85 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 8,29 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,15 (s, 1H) HRMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$, 433,2352 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 433,2357 m/z .

N-Isopropil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida: HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$, 383,2559 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 383,2564 m/z .

10 N^2 -[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-ilpropil)-pirimidina-2,4-diamina. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 1,67 - 1,78 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,28 - 2,45 (m, 10H), 2,85 - 2,98 (m, 4H), 3,32 - 3,47 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,92 (bs, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,40 (s, 1H) HRMS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 476,2444 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 476,2449 m/z .

20 *N*-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-nicotinamida. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 1,62 - 1,73 (m, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 6H), 3,29 - 3,40 (m, 2H), 3,53 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 5,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,08 - 7,24 (m, 3H), 7,46 (bs, 1H), 7,56 (dd, $J = 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,35 (s, 1H) HRMS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$, 434,2304 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 434,2300 m/z .

25 *N*-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida: HRMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OCl}$, 451,2013 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 451,2016 m/z .

N-Benzil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida: HRMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$, 431,2559 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 431,2561 m/z .

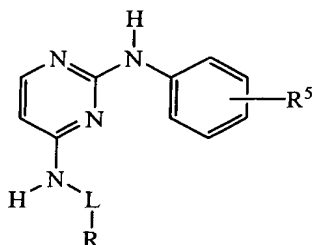
30 4-Dimetilamino-*N*-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida: HRMS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$, 476,2774 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado 476,2787 m/z .

3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenil-benzenossulfonamida: HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_6O_3S$, 469,2022 m/z ($M+H$)⁺; observado 469,2020 m/z .

- 5 3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzenossulfonamida: HRMS calculada para $C_{24}H_{32}N_7O_3S$, 498,2287 m/z ($M+H$)⁺; observado 498,2300 m/z .

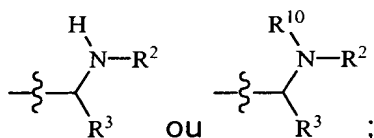
- 10 N -{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-isonicotinamida: HRMS calculada para $C_{23}H_{28}N_7O_2$, 434,2304 m/z ($M+H$)⁺; observado 434,2317 m/z .
- N^2 -[3-(Morfolina-4-sulfonil)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina: HRMS calculada para $C_{21}H_{31}N_6O_4S$, 463,2128 m/z ($M+H$)⁺; observado 463,2135 m/z .

Os compostos que compreendem a Categoria III da presente invenção são 2,4-di-aminopirimidinas tendo a fórmula:

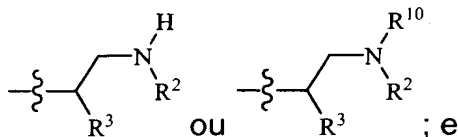


- 15 em que R é uma unidade heterocíclica selecionada a partir de:

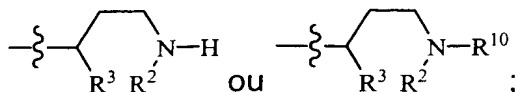
i)



ii)



iii)



em que R^2 , R^3 , e R^{10} são, cada qual definido acima. O primeiro aspecto da Categoria III refere-se a unidades R^1 que são unidades fenila substituídas

por uma ou mais unidades R^5 selecionadas a partir de:

- ii) halogênio; -F, -Cl, -Br e -I;
 - iii) nitro; -NO₂;
 - iv) hidróxi; -OH;
 - 5 v) amino ou (C₁-C₄ alquila linear ou ramificada)amino mono- ou dissustituído; *inter alia* -NH₂, -NH(CH₃) e -N(CH₃)₂,
 - vi) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;
 - vii) C₁-C₄ alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-
 - 10 substituído;
- que também são exemplificados abaixo na Tabela V e nos seguintes exemplos.

TABELA V

Nº	L	R	R ⁵
361	-CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-cloro
362	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-2-ila	3-cloro
363	-CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-cloro
364	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-3-ila	3-cloro
365	-CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-cloro
366	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-4-ila	3-cloro
367	-CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-cloro
368	-CH ₂ -	N-metilpirrolidin-2-ila	3-cloro
369	-CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-cloro
370	-CH ₂ -	N-metilpirrolidin-3-ila	3-cloro
371	-CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-cloro
372	-CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-cloro
373	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-cloro
374	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpiperidina-2-ila	3-cloro
375	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-cloro
376	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpiperidina-3-ila	3-cloro
377	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-cloro
378	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpiperidina-4-ila	3-cloro
379	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-cloro

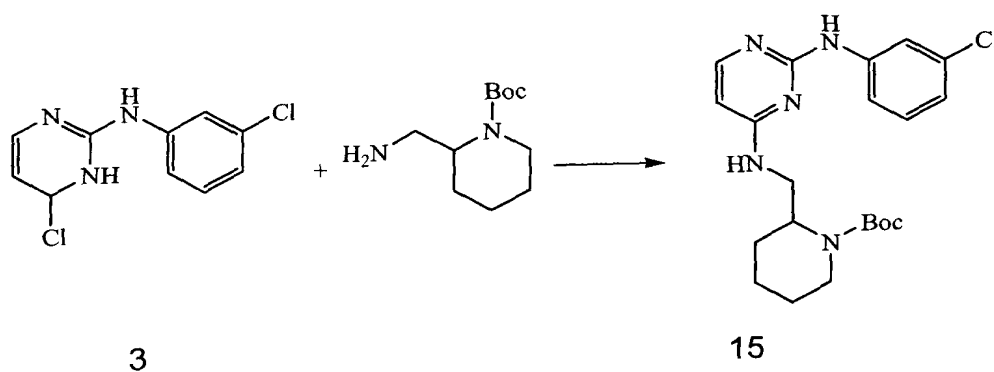
N°	L	R	R ⁵
380	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ila	3-cloro
381	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-cloro
382	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-3-ila	3-cloro
383	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-cloro
384	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-cloro
385	-CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-fluoro
386	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-2-ila	3-fluoro
387	-CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-fluoro
388	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-3-ila	3-fluoro
389	-CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-fluoro
390	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-4-ila	3-fluoro
391	-CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-fluoro
392	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ila	3-fluoro
393	-CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-fluoro
394	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-3-ila	3-fluoro
395	-CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-fluoro
396	-CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-fluoro
397	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-fluoro
398	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-2-ila	3-fluoro
399	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-fluoro
400	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-3-ila	3-fluoro
401	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-fluoro
402	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-4-ila	3-fluoro
403	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-fluoro
404	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ila	3-fluoro
405	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-fluoro
406	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-3-ila	3-fluoro
407	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-fluoro
408	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-fluoro
409	-CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-metila
410	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-2-ila	3-metila
411	-CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-metila
412	-CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-3-ila	3-metila

N°	L	R	R ⁵
413	-CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-metila
414	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-4-ila	3-metila
415	-CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-metila
416	-CH ₂ -	N-metilpirrolidin-2-ila	3-metila
417	-CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-metila
418	-CH ₂ -	N-metilpirrolidin-3-ila	3-metila
419	-CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-metila
420	-CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-metila
421	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-metila
422	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpiperidina-2-ila	3-metila
423	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-metila
424	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpiperidina-3-ila	3-metila
425	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-metila
426	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpiperidina-4-ila	3-metila
427	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-metila
428	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpirrolidin-2-ila	3-metila
429	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-metila
430	-CH ₂ CH ₂ -	N-metilpirrolidin-3-ila	3-metila
431	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-metila
432	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-metila
433	-CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-metóxi
434	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-2-ila	3-metóxi
435	-CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-metóxi
436	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-3-ila	3-metóxi
437	-CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-metóxi
438	-CH ₂ -	N-metilpiperidina-4-ila	3-metóxi
439	-CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-metóxi
440	-CH ₂ -	N-metilpirrolidin-2-ila	3-metóxi
441	-CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-metóxi
442	-CH ₂ -	N-metilpirrolidin-3-ila	3-metóxi
443	-CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-metóxi
444	-CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-metóxi
445	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-2-ila	3-metóxi

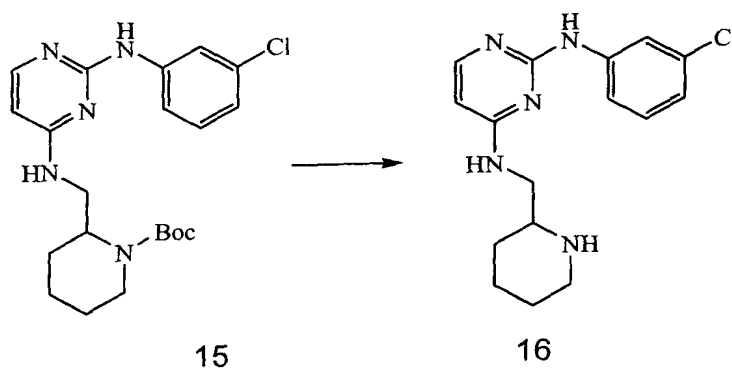
Nº	L	R	R ⁵
446	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-2-ila	3-metóxi
447	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-3-ila	3-metóxi
448	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-3-ila	3-metóxi
449	-CH ₂ CH ₂ -	piperidina-4-ila	3-metóxi
450	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpiperidina-4-ila	3-metóxi
451	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-2-ila	3-metóxi
452	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ila	3-metóxi
453	-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-3-ila	3-metóxi
454	-CH ₂ CH ₂ -	<i>N</i> -metilpirrolidin-3-ila	3-metóxi
455	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-2-ila	3-metóxi
456	-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-3-ila	3-metóxi

Os compostos que compreendem o primeiro aspecto da Categoria III da presente invenção podem ser preparados pelo procedimento esboçado abaixo no Esquema V e Exemplo 5.

Esquema V



5 Reagentes e condições (a): DIPEA, THF, refluxo, 18 horas,



EXEMPLO 5**N²-(3-Clorofenil)-N⁴-piperidin-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina (16)**

Preparação de terc-Butil éster de ácido 2-[[2-(3-clorofenilamino)pirimidin-4-ilamino]metil]-piperidina-1-carboxílico (15): em uma solução de 4-
 5 cloro-N-(3-clorofenil)pirimidin-2-amina (300 mg, 1,25 mmol) e 2-(aminometil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (540 mg, 2,50 mmols) em THF (10 mL) é adicionado diisopropiletil-amina (0,43 mL, 2,50 mmols). A reação é aquecida em refluxo durante 18 horas e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A reação bruta é dividida entre EtOAc e -NaHCO₃ sat. A camada orgânica é secada (MgSO₄), concentrada em vácuo, e purificada em sílica
 10 (MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 268 mg (51% de rendimento) do composto desejado: MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 418 (M+1).

Preparação de N²-(3-clorofenil)-N⁴-piperidin-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina (16): terc-Butil éster de ácido 2-[[2-(3-clorofenilamino)pirimidin-4-
 15 ilamino]metil]-piperidina-1-carboxílico, 15, é dissolvido em ácido trifluoroacético líquido (3 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação é concentrada em vácuo, e o resíduo dividido entre EtOAc e -NaHCO₃ sat. A camada orgânica é secada (MgSO₄), concentrada em vácuo e purificada em sílica (MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 7 mg (7% de rendimento) do composto desejado: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,50 - 1,63 (m, 1H), 1,70 - 1,92 (m, 4H), 1,95 - 2,10 (m, 2H), 2,88 (dt, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H) 6,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* =
 20 1,8 Hz, 1H); HRMS calculada para C₁₆H₂₀ClN₅, 318,1485 *m/z* (M+H)⁺; observado 318,1481 *m/z*.

Os seguintes são exemplos não limitantes de compostos que compreendem o primeiro aspecto de Categoria III da presente invenção, a caracterização a qual ajudará o formulador no estabelecimento das fórmulas
 30 químicas de compostos que especificamente não estão aqui exemplificados. Alternativamente, estes compostos podem ser da mesma forma sintetizados pela rotina sintética ou métodos descritos mais cedo no Esquema II.

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-(1-metilpiperidin-2-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,31 - 1,50 (m, 2H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,75 - 1,88 (m, 2H), 2,28 - 2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,96 (dt, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,79 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 8,1, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); HRMS calculada para C₁₇H₂₂ClN₅, 332,1642 *m/z* (M+H)⁺; observado 332,1631 *m/z*.

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-piperidin-3-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,26 - 1,44 (m, 2H), 1,66 - 1,80 (m, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 2H), 2,14 - 2,28 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,90 (dt, *J* = 12,9, 3,3 Hz, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 3,51 (dd, *J* = 13,8, 6,0 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H); HRMS calculada para C₁₆H₂₀ClN₅, 318,1485 *m/z* (M+H)⁺; observado 318,1483 *m/z*.

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,00 - 1,17 (m, 1H), 1,58 - 1,73 (m, 1H), 1,78 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 2,20 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,95 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,39 (m, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 7,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H); HRMS calculada para C₁₇H₂₂ClN₅, 332,1642 *m/z* (M+H)⁺; observado 332,1637 *m/z*.

Sal de cloridrato de *N*²-(3-clorofenil)-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,53 - 1,58 (m, 2H), 2,04 - 2,09 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,98 - 3,05 (m, 2H), 3,46 - 3,59 (m, 4H), 6,31 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,27 - 7,48 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,83 (s, 1H). MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 332 (M+1).

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-pirimidina-2,4-diamina: HRMS calculada para C₁₇H₂₂N₅Cl, 332,1642 *m/z* (M+H)⁺; observado 332,1638 *m/z*.

Sal de trifluoroacetato de *N*²-(3-clorofenil)-*N*⁴-morfolin-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina: ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2,82 - 2,88 (m, 1H), 2,98 - 3,03 (m, 1H), 3,14 - 3,30 (m, 4H), 3,71 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,87 - 3,93

(m, 1H), 4,01 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 9,33 (s, 3H), 8,58 (bs, 1H), 9,07 (bs, 2H), 10,30 (bs, 1H); HRMS calculada para $C_{15}H_{18}N_5ClO$, 320,1278 m/z ($M+H$)⁺; observado 320,1277 m/z .

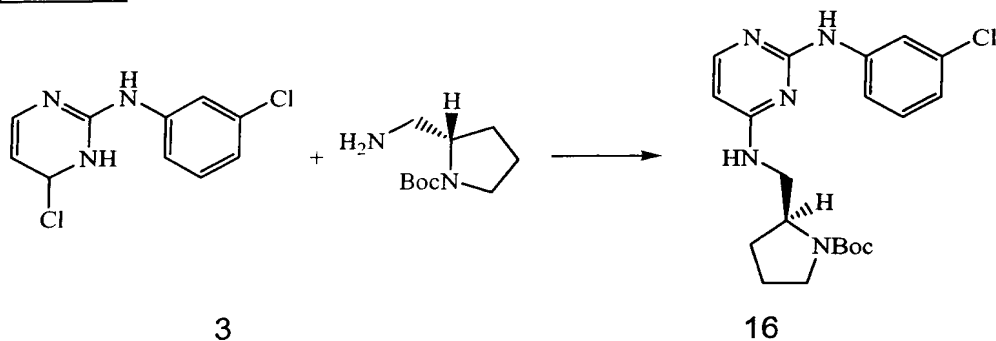
5 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-
 pirimidina-2,4-diamina 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,63 - 1,70 (m, 2H), 1,78
 - 1,90 (m, 2H), 1,95 - 2,08 (m, 2H), 2,11 - 2,20 (m, 2H), 3,27 - 3,33 (m, 2H),
 4,56 - 4,63 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,95 (bs, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,5$,
 0,6 Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1$, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J
 10 $= 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{18}H_{22}N_5Cl$,
 344,1642 m/z ($M+H$)⁺; observado 344,1644 m/z .

N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-pirimidina-
 2,4-diamina: (ESI, íon neg.) m/z : 395 ($M-1$).

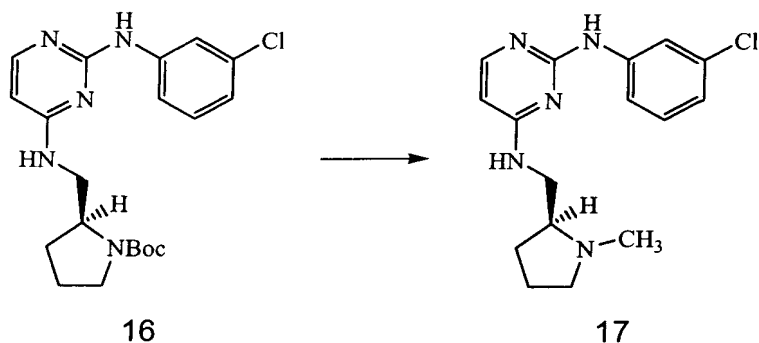
N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -piperidin-4-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina.
 15 N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -(1-isopropil-piperidin-3-ilmetil)-pirimidina-
 2,4-diamina: (ESI, íon pos.) m/z : 360 ($M+1$).

O segundo aspecto de Categoria III refere-se a unidades R que
 compreendem um átomo de carbono quiral. O Esquema VI abaixo e os se-
 guintes exemplos ilustram este segundo aspecto de Categoria III da presen-
 20 te invenção.

Esquema VI



Reagentes e condições (a): DIPEA, THF, refluxo, 18 horas,



Reagentes e condições (b): LAH, THF, temperatura ambiente, 24 horas,

EXEMPLO 6

N²-(3-Clorofenil)-N⁴-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]pirimidina-2,4-diamina (17)

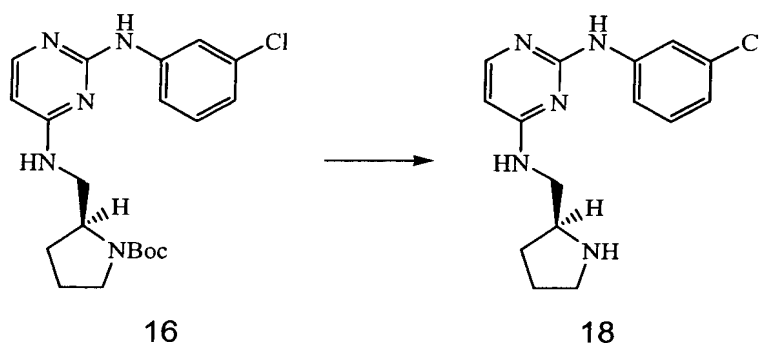
5 Preparação de (2S)-2-[(2-[(3-clorofenil)amino]pirimidin-4-il] amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (16): em uma solução de 4-cloro-N-(3-clorofenil)pirimidin-2-amina, 3, (300 mg, 1,25 mmol) e (2S)-2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 2,50 mmols) em THF (10 mL) é adicionada diisopropiletilamina (0,43 mL, 2,50 mmols). A reação foi aquecida em refluxo durante 18 horas, e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A reação bruta é em seguida dividida entre EtOAc e NaHCO₃ sat. A camada orgânica é secada (MgSO₄), concentrada em vácuo e purificada em sílica (MeOH/CH₂Cl₂), para proporcionar 160 mg (32% de rendimento) do produto desejado: MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 404 (M+1).

15 Preparação de N²-(3-clorofenil)-N⁴-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] metil]pirimidina-2,4-diamina (17): em uma solução de (2S)-2-[(2-[(3-clorofenil)amino]pirimidin-4-il] amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (160 mg, 0,40 mmol) em THF (3 mL) é adicionado hidreto de alumínio de lítio (2 M em THF, 0,6 mL, 1,19 mmol). A reação é agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, e em seguida extinguida com NaOH (1 N, 2 mL) e agitada durante uma hora adicional. A solução de reação é dividida entre EtOAc e NaHCO₃ sat. A camada orgânica é secada (MgSO₄), concentrada em vácuo e purificada em sílica (MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 22 mg (17% de rendimento) do composto desejado: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,58 - 1,68 (m, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 2,29 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,48 - 2,58 (m, 1H), 3,04 - 3,12 (m, 1H), 3,29 (t, *J* = 6,3

Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,94 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,4, 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{16}H_{20}ClN_5$, 318,1485 m/z ($M+H$)⁺; observado 318,1491 m/z .

- 5 O enantiômero (2*R*) pode ser preparado da mesma maneira como descrito acima.

Esquema VII



Reagentes e condições (a): TFA, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 24 horas,

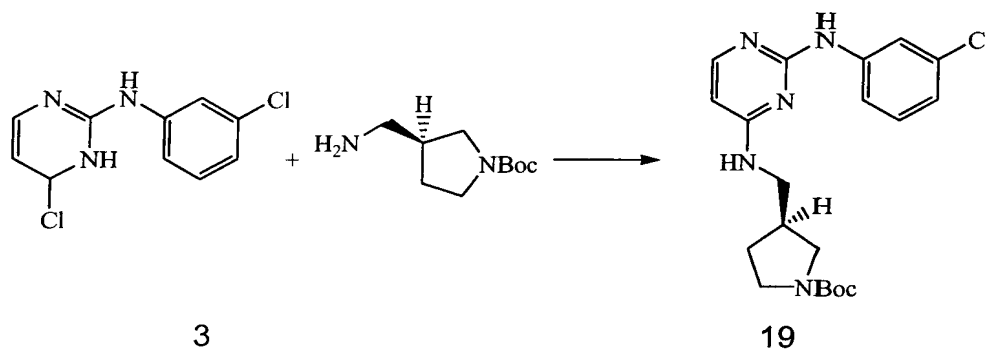
EXEMPLO 7

- 10 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil]pirimidina-2,4-diamina (18)

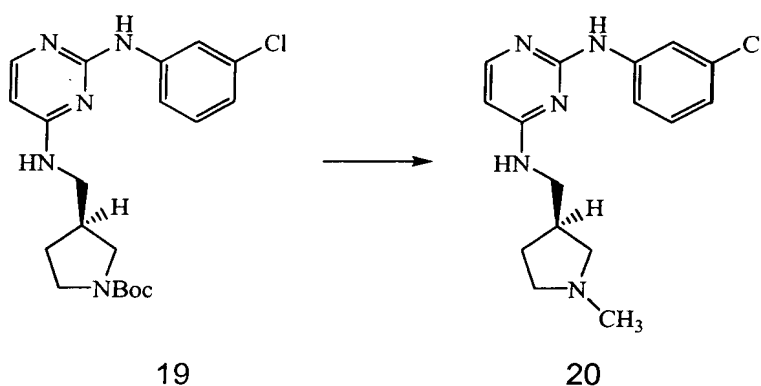
Preparação de N^2 -(3-clorofenil)- N^4 -[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil] pirimidina-2,4-diamina (18): em uma solução de (2*S*)-2-[(2-[(3-clorofenil)amino]pirimidin-4-il)amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila, 15, (150 mg, 0,37 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) é adicionado ácido trifluoroacético (3 mL). A

- 15 reação é agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, em seguida dividida entre EtOAc e $NaHCO_3$ sat. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$), concentrada em vácuo e purificada em sílica ($MeOH/CH_2Cl_2$), para proporcionar 36 mg (32% de rendimento) do material desejado: 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,43 - 1,56 (m, 1H), 1,70 - 1,91 (m, 2H), 1,93 - 2,06 (m, 1H), 2,97 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,16 - 3,29 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,54 - 3,66 (m, 1H), 5,71 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,96 (ddd, $J = 7,8, 5,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,91 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H); HRMS calculada para $C_{15}H_{18}ClN_5$, 304,1329 m/z ($M+H$)⁺; observado 304,1319 m/z .

Esquema VIII



Reagentes e condições (a): DIPEA, THF, refluxo, 18 horas,



Reagentes e condições (b): LAH, THF, temperatura ambiente, 24 horas,

EXEMPLO 8

5 *N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-{[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]metil}pirimidina-2,4-diamina (20)

Preparação de (3*S*)-3-[(2-[(3-clorofenil)amino]pirimidin-4-il) amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (19): em uma solução de 4-cloro-*N*-(3-clorofenil)pirimidin-2-amina (500 mg, 2,08 mmols) e (3*S*)-3-(amino-metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (625 mg, 3,12 mmols) em THF (10 mL) é adicionada diisopropiletilamina (0,73 mL, 4,16 mmols). A reação é aquecida em refluxo durante 18 horas e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A reação bruta é dividida entre EtOAc e NaHCO₃ sat. A camada orgânica é secada (MgSO₄), concentrada em vácuo e purificada em sílica (MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 356 mg (42% de rendimento) do composto desejado: MS (ESI, íon pos.) *m/z*: 404 (M+1).

10

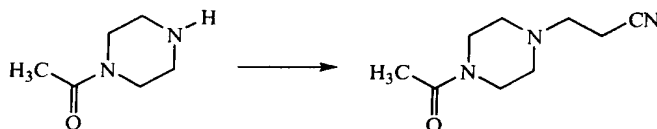
15

Preparação de *N*²-(3-clorofenil)-*N*⁴-{[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]metil}pirimidina-2,4-diamina (20): em uma solução de (3*S*)-3-[(2-[(3-

clorofenil)-amino]pirimidin-4-il}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila, 19, (356 mg, 0,88 mmol) em THF (2 mL) é adicionado hidreto de alumínio de lítio (2 M em THF, 1,32 mL, 2,64 mmols). A reação é aquecida a 50°C durante 3 dias, resfriada em temperatura ambiente, extinguida com NaOH (1 N, 2 mL) e agitada durante uma hora adicional. A mistura reacional é extraída com EtOAc (2 x 25 mL), e as camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄), concentradas em vácuo e purificadas em sílica (MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 190 mg (68% de rendimento) do produto desejado: ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 1,40 - 1,50 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,25 - 2,33 (m, 1H), 2,34 - 2,41 (m, 1H), 2,42 - 2,54 (m, 5H), 5,96 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,89 (dt, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,85 (m, 2H), 8,15 (bs, 1H), 9,21 (s, 1H); HRMS calculada para C₁₆H₂₀ClN₅, 318,1485 *m/z* (M+H)⁺; observado 318,1485 *m/z*.

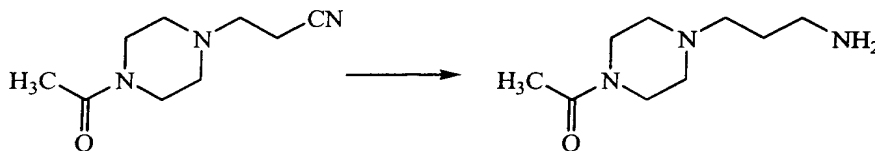
Em alguns exemplos, o formulador achará necessário sintetizar várias unidades R abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Esquemas IX e X e Exemplos 9 e 10 abaixo descrevem exemplos de compostos que têm unidades heterocíclicas substituído para R.

Esquema IX



21

Reagentes e condições: (a) CH₂=CHCN, MeOH, 0°C em temperatura ambiente.



21

22

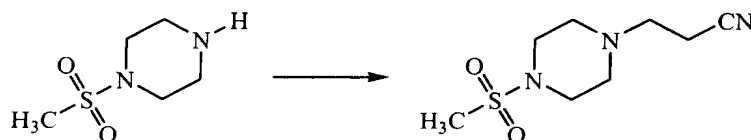
Reagentes e condições: (b) H₂/Ni de Raney, NH₃, NH₄OH, EtOH; temperatura ambiente, 18 horas.

Preparação de 1-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)etanona (22): um vaso de hidrogenação de Parr é carregado com etanol (200 mL) e purgado com nitrogênio durante 10 minutos. Catalisador de níquel de Raney (20 g), 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propanonitrila, 21, (4,12 g, 22,64 mmols) dissolvido em etanol (138 mL), e NH₄OH (98 mL) são adicionados. O frasco é em seguida resfriado a 0°C e purgado com gás de amônia durante 15 minutos. Gás de hidrogênio é em seguida introduzido, e o vaso de reação agitado durante 18 horas a 2,81 kg/cm² de hidrogênio. Uma vez concluída, a solução

reacional é filtrada através de celite, e o soluto concentrado em vácuo e utilizado sem outra purificação. MS (ESI, íon pos.) m/z : 186 (M+1).

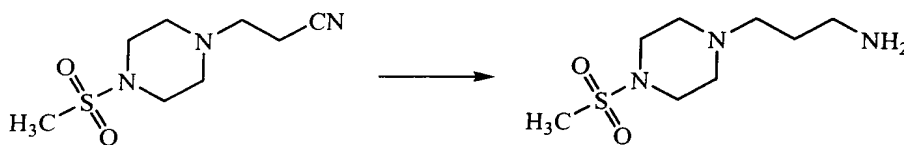
Preparação de 1-(4-{3-[2-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-piperazin-1-il)-etanona (23): em 4-cloro-*N*-(3-clorofenil)pirimidin-2-
 5 amina (0,5 g, 2,09 mmols) em THF (13 mL) é adicionado DIPEA (0,73 mL, 4,18 mmols) seguido por 1-(4-(3-aminopropil)-piperazin-1-il)etanona, 22, (0,77 g, 4,18 mmols). A mistura resultante é refluxada durante 12 horas, depois disso a mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, e o solvente removido em vácuo. Ao resíduo resultante é adicionada água (50 mL),
 10 e a solução é lavada com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo que é obtido é purificado em sílica (10% de MeOH em CH₂Cl₂) para proporcionar 0,173 g (10% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,27 - 2,40 (m, 6H), 3,37 - 3,42
 15 (m, 6H), 5,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (bs, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (bs, 1H), 8,13 (bs, 1H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI, íon pos.) m/z : 389 (M+1) HRMS calculado para C₁₉H₂₅ClN₆O, 389,1857 m/z (M+H)⁺; observado 389,1851 m/z .

Esquema X



24

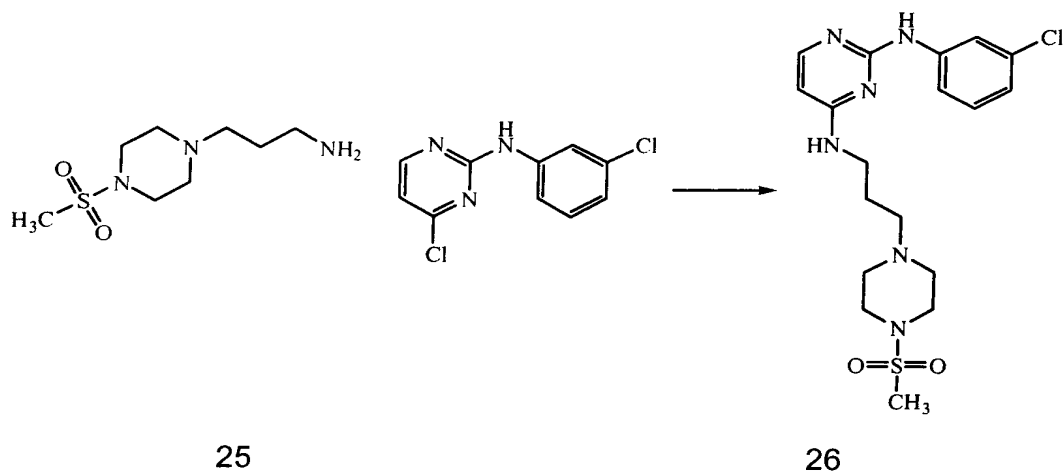
20 Reagentes e condições: (a) CH₂=CHCN, MeOH, 0°C em temperatura ambiente.



24

25

Reagentes e condições: (b) H₂/Ni de Raney, NH₃, NH₄OH, EtOH; temperatura ambiente, 18 horas.



Reagentes e condições: (c) THF, DIPEA; refluxo, 12 horas.

EXEMPLO 10

N²-(3-Cloro-fenil)-N⁴-[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina (26)

5 Preparação de 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propanonitrila (24): em 1-(metilsulfonil)piperazina (1 g, 6,09 mmols) em MeOH (11 mL) a 0°C é adicionado acrilonitrila (0,402 mL, 6,09 mmols). A mistura reacional é concentrada em vácuo, e o resíduo resultante diluído com 5 mL de água e extraído com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas são

10 secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado em sílica (2% de MeOH em CH₂Cl₂) para proporcionar 1,1 g (99% de rendimento) do composto desejado. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H). MS (ESI, íon pos.) m/z: 218 (M+1).

15 Preparação de 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-1-amina (25): um vaso de hidrogenação de Parr é carregado com etanol (200 mL) e purgado com nitrogênio durante 10 minutos. Catalisador de níquel Raney (4,5 g), 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propanonitrila, 24, (1,1 g, 5,07 mmols) dissolvido em etanol (50 mL), e NH₄OH (98 mL) é adicionado. O

20 frasco é em seguida resfriado a 0°C e purgado com gás de amônia durante 15 minutos. Gás de hidrogênio é em seguida introduzido, e o vaso reacional agitado durante 18 horas a 2,81 kg/cm² (40 psi) de hidrogênio. Uma vez concluída, a solução reacional é filtrada através de celite, e o soluto concen-

trado em vácuo e utilizado sem outra purificação. ^1H RMN (MeOD, 300 MHz) δ 1,70 (m, 2H), 2,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 4,2$ Hz, 4H), 2,71 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,25 (t, $J = 4,8$, 4H).

Preparação de N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina (26): em 4-cloro-N-(3-clorofenil) pirimidin-2-amina (0,2 g, 0,837 mmol) em THF (10 mL) é adicionado DIPEA (0,29 mL, 1,67 mmol) seguido por 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-1-amina, 25, (0,0,369 g, 1,67 mmol). A mistura resultante é refluxada durante 12 horas, depois disso a mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, e o solvente removido em vácuo. Ao resíduo resultante é adicionada água (50 mL), e a solução é lavada com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo que é obtido é purificado em sílica (10% de MeOH em CH_2Cl_2) para proporcionar 0,129 g (50% de rendimento) do composto desejado. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,71 (m, 2H), 2,39 - 2,45 (m, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 5,96 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,81 (bs, 1H), 8,12 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI, ion pos.) m/z : 425 ($M+1$) HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$, 425,1526 m/z ($M+H$) $^+$; observado 425,1512 m/z .

Os compostos da presente invenção são inibidores de Proteína Cinase C-alfa ($\text{PKC}-\alpha$), portanto, eles são inibidores de $\text{PKC}-\alpha$ que são capazes de melhorar a contração miocárdica e desempenho de relaxamento retardar a progressão da parada cardíaca. Certos compostos exemplificados podem da mesma forma potencialmente inibir as isoformas adicionais de PKC convencional, tal como $\text{PKC}-\beta$ ou $\text{PKC}-\gamma$. Isto não é indesejável e pode conduzir a efeitos farmacológicos aumentados.

O nível da doença, por exemplo, o grau relativo de parada cardíaca devido à atividade de $\text{PKC}-\alpha$ variará de paciente para paciente, e será determinado por outras circunstâncias exacerbantes, *inter alia*, presença de outras condições de doença (diabetes, pressão alta, e similares), ou os pacientes podem sofrer de outras condições tal como obesidade. Portanto, o formulador podem ser exigido para empregar quantidades ou níveis diferen-

tes dos compostos aqui descritos para obter um nível terapêutico. O formulador pode determinar esta quantidade por quaisquer dos procedimentos de teste conhecidos, conhecidos pelo técnico.

FORMULAÇÕES

5 A presente invenção também refere-se às composições ou formulações que compreendem os inibidores de PKC- δ de acordo com a presente invenção. Em geral, as composições da presente invenção compreendem:

10 a) uma quantidade eficaz de um ou mais 2-arilamino-4-(heterocíclica)amino-pirimidinas ou sais destes de acordo com a presente invenção, que são eficazes para inibir PKC- α ; e

b) um ou mais excipientes.

15 Para os propósitos da presente invenção, o termo "excipiente" e "veículo" são intercambiavelmente utilizados ao longo da descrição da presente invenção. Um aspecto do excipiente e veículo refere-se à sua definição em termos de um medicamento, os referidos termos são definidos a esse respeito como, "ingredientes que são utilizados na prática de formular uma composição farmacêutica eficaz e segura".

20 O formulador entenderá que excipientes são principalmente utilizados para servir na liberação de um farmacêutico forte, estável e funcional, não só servindo como parte do veículo global para liberação, porém, da mesma forma como um meio para alcançar a absorção eficaz pelo recipiente do ingrediente ativo. Um excipiente pode preencher um papel como simples e direto como sendo uma carga inerte, ou um excipiente como utilizado aqui
25 pode fazer parte de um sistema de estabilização de pH ou revestimento para garantir a liberação dos ingredientes seguramente ao estômago. O formulador pode da mesma forma tirar proveito do fato dos compostos da presente invenção terem melhorado a potência celular, propriedades farmacocinéticas, bem como biodisponibilidade oral melhorada.

30 Exemplos não limitantes de composições de acordo com a presente invenção incluem:

a) de cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg de um ou mais ini-

bidores de PKC- α de acordo com a presente invenção; e

b) um ou mais excipientes.

Outra modalidade de acordo com a presente invenção refere-se às seguintes composições:

5 a) de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg de um ou mais inibidores de PKC- α de acordo com a presente invenção; e

b) um ou mais excipientes.

Uma modalidade adicional de acordo com a presente invenção refere-se as seguintes composições:

10 a) de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg de um ou mais inibidores de PKC- α de acordo com a presente invenção; e

b) um ou mais excipientes.

O termo "quantidade eficaz" quando aqui utilizado significa "uma quantidade de um ou mais inibidores de PKC- α ", eficaz em dosagens e durante períodos de tempo necessário para alcançar o resultado desejado".
15 Uma quantidade eficaz pode variar de acordo com fatores conhecidos na técnica, tal como o estado de doença, idade, sexo, e peso do ser humano ou animal a ser tratado. Embora regimes de dosagem particulares possam ser descritos em exemplos aqui, uma pessoa versada na técnica evidenciará
20 que o regime de dosagem pode ser alterado para fornecer resposta terapêutica ideal. Por exemplo, várias doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida como indicado pelas exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições da presente invenção podem ser administradas tão frequentemente quanto necessário para alcançar uma quantidade terapêutica.
25

MÉTODO DE USO

A presente invenção da mesma forma refere-se a um método para melhorar parâmetros de contração/relaxamento cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca e/ou remodelagem cardíaca adversa atenuante e
30 prevenir ou reduzir a progressão da piora de insuficiência cardíaca. O presente método compreende a etapa de administrar a um mamífero superior ou humano uma quantidade eficaz de uma composição que compreende um

ou mais dos inibidores de PKC- α de acordo com a presente de invenção.

O método presente compreendeu um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição médica selecionada dentre diabetes, numerosas formas de câncer, microalbumúria, disfunção endotelial, doença cerebrovascular, acidente vascular cerebral, cardiopatia coronária, doença cardiovascular e sequela (por exemplo, arritmia, morte súbita, intensidade de infarto aumentada, insuficiência cardíaca congestiva, angina), estados isquêmicos miocárdicos, hipertensão, distúrbios lipídicos, lesão de isquemia-reperusão, aterosclerose, doença vascular/artéria periférica, complicações microvasculares do diabetes (neuropatia, nefropatia, retinopatia), reestenose, doença renal, distúrbios de coágulo sanguíneo, doenças inflamatórias, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia dilatada, lesão isquêmica e estimulação de mitógeno sub-ideal, o referido método compreendido das etapas de administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapêutica de um inibidor de PKC- α como descrito aqui.

A presente invenção da mesma forma refere-se-se ao uso de 2-arilamino-4-(heterocíclico)-amino-pirimidinas ou sais destes, de acordo com a presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de cardiopatia em que a inibição de PKC- α fornece um benefício.

20 PROCEDIMENTOS

Avaliação de Atividade Inibidora de PKC- α

Medida da atividade de enzima de PKC α é realizada utilizando uma enzima PKC α humana de tamanho natural (Upstate Biotechnology) em uma concentração final de 0,12 μ g/ml em um tampão de ensaio de cinase (0,09 mg/ml de albumina de soro bovino (BSA), 210 μ M de ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), 360 μ M de CaCl₂, 1mM de Tris-HCl, pH=7,5, 0,5 mM de MgCl₂, 0,015 mg/ml de fosfatidilserina e 0,015 mg/ml de diacilglicerol). A reação é iniciada por adição de trifosfato de adenosina (ATP; concentração final de 45 μ M) e um substrato de peptídeo que consiste em 28-43 aminoácidos (Ala-Ala-Lys-Ile-Gln-Ala-Ser-Phe-Arg-Gly-His-Met-Ala-Arg-Lys-Lys) de neurogranina (Promega; concentração final de 22 μ M). Depois de uma incubação de 30 minutos a 24°C, a reação é terminada adicionando-se

5 μL da mistura reacional em 50 μL de solução matriz MALDI (5mg/ml de ácido α -ciano-4-hidróxi-cinâmico em 50% de Acetonitrila/ H_2O , 0,1% de TFA, 5mM de fosfato de amônia). Dois microlitros da mistura reacional interrompida são transferidos em uma placa alvo de espectrômetro de massa MALDI-TOF.

Todos os espectros são coletados em um Applied Biosystems 4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS equipado com um laser de Nd:YAG (355 nm, largura de pulso de 3 ns, taxa de repetição de 200 Hz) em modo de refletor de íon negativo. O sistema é operado com software 4700 Explorer, versão 3,0. Parâmetros de aquisição automatizados são ajustados para capturar e calcular a média apenas daqueles espectros individuais dentro de critérios de sucesso definidos. Especificamente, intensidades de sinal para o peptídeo de substrato são fixadas em um limiar mínimo de 3000 contagens e uma intensidade máxima de 65.000 contagens. Isto garantiu que nem espectros nulos nem espectros saturados são calculados dentre a média na leitura final. Entre disparos de laser de 1000 e 1500 é calculada a média para cada amostra. Dados são coletados em triplicata a partir de 3 dias sucessivos para capturar a variabilidade máxima referida à preparação da reação de enzima, transferência das amostras em placas alvo MALDI, coleta de dados, e extração de dados.

As áreas de agrupamento de isótopo para cada substrato de peptídeo e picos de produto são extraídos em uma folha de trabalho de Microsoft Excel de disposição 10 x 10 de dados espectrais simultaneamente utilizando a função de análise automatizada fornecida dentro do software 4700 Explore. A área de agrupamento de isótopo é definida pelo algoritmo de software com base no peso molecular e na composição elementar geral dos peptídeos. O percentual de conversão (% de C) de substrato para o produto é calculado como a área de agrupamento do produto (P) dividida pela soma das áreas de agrupamento do substrato (S) e o produto multiplicado por 100 como representado pela equação seguinte:

$$\% C = \frac{P}{P + S} \times 100$$

Para estudos de inibição dependentes de dose, a inibição é plotada como uma % de Atividade Máxima (% de MA). Equação um é uma medida da relação de produto para substrato em seguida resolvendo para o % de C. Entretanto, para medir a inibição da atividade de enzima, alguém tem que medir o grau ao qual esta atividade (% de C) é reduzida. Desse modo, os dados de inibição dependentes de dose são plotados como a % de MA onde a atividade máxima é a % de C medida em reações de controle sem inibidor como representado pela seguinte equação:

$$\% \text{ MA} = \frac{\% \text{ de C com inibidor}}{\% \text{ de C sem inibidor}} \times 100$$

10 Avaliação de Inibidores de PKC α em Cardiomiócitos.

A determinação da atividade de PKC α em células é determinada utilizando-se as células do músculo cardíaca atriais HL-1 de murino. No dia 1, as células HL-1 são semeadas em 18.000 células/cavidade em uma placa de cultura de tecido de 96 cavidades. As células são cultivadas em meio de crescimento *Claycomb* de 0,1 mL (sem norepinefrina) suplementado com 10% de soro bovino fetal, 200mM de glutamina e 1% de antibiótico/antimicótico. No dia 2, as células são lavadas 1x com 100 μ l de solução salina tamponada de fosfato (PBS) e o meio é substituído com 100 μ l de meio *Claycomb* sem soro suplementado com 200mM de glutamina. Para testagem do composto, o meio é removido e substituído com meio *Claycomb* sem soro suplementado com 200mM de glutamina contendo concentrações diferentes de composto em um volume final de 50 μ l. Compostos são dissolvidos em 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) e concentrações de DMSO finais são mantidas a 0,5%. As placas são, em seguida, incubadas durante 30 minutos a 37°C em um incubador de CO₂ a 5%. O meio é, em seguida, removido e as placas são enxaguadas 1x com 100 μ l de PBS frio. O PBS é removido e substituído com 10 μ l de tampão de lise frio consistindo em detergente de B-PERII (Pierce) diluído 1:1 em água destilada e incluindo uma concentração final de 0,3% de β -mercaptoetanol, 50 μ g/ml de fenilmetilsulfonilfluoreto (PMSF) 10mM de benzamidina, 10nM de ácido ocadáico, 20 μ g/ml de leupeptina e 20 μ g/ml de inibidor de tripsina de soja. As placas são sua-

vemente misturadas durante 10-20 minutos a 4°C. Em seguida, 90 µl de
 tampão de coativação, consistindo em 0,1mg/ml de BSA, 250 µM de EDTA,
 400 µM de CaCl₂, são adicionados a cada cavidade. Vinte e cinco microlitros
 da solução de tampão de coativação/lisado celular são removidos de cada
 5 cavidade e a atividade de enzima medida por adição de 25 µl de solução de
 substrato, consistindo em 0,1 mg/ml de albumina de soro bovino, 235 µM de
 EDTA, 400 µM de CaCl₂, 1mM de Tris-HCl, pH=7,5, 0,5 mM de MgCl₂, 0,015
 mg/ml de fosfatidilserina e 0,015 mg/ml de diacilglicerol, 20 µM de ATP e 2
 10 µM de um fragmento de octapeptídeo do receptor de EGF (Arg-Lys-Arg-Thr-
 Leu-Arg-Arg-Leu). Depois de uma incubação de 30 minutos a 24°C, a reação
 é terminada adicionando-se 5 µL da mistura reacional em 50 µL de solução
 matriz MALDI (5mg/ml de ácido α-ciano-4-hidroxicinâmico em 50% de Ace-
 tonitrila/H₂O, 0,1% de TFA, 5mM de fosfato de amônio). Dois microlitros da
 mistura reacional interrompida são transferidos em uma placa alvo de espec-
 15 trômetro de massa MALDI-TOF. Inibição dependente de dose é medida por
 espectrometria de massa como % de atividade máxima como descrito acima
 para os ensaios de inibição de PKCα isolados.

Avaliação In Vivo de Inibidores de PKCα no Rato Anestesiado.

Inibidores de PKCα selecionados são avaliados em ratos com
 20 insuficiência cardíaca aguda (HF) depois de infarto miocárdico (MI) para efei-
 tos sobre a contratilidade cardíaca e hemodinâmicas. Ratos Sprague-
 Dawley, machos são anestesiados com isoflurano, intubados, colocados em
 ventiladores e mantidos em um plano cirúrgico de anestesia durante o curso
 da experiência. Os animais são instrumentados, para a medida da função
 25 ventricular esquerda (+dP/dt, LVDP), pressão sanguínea arterial, e o ECG é
 monitorado para a incidência de arritmias. Uma toracotomia é realizada no
 quarto espaço intercostal para visualizar o coração, o pericárdio é aberto e
 uma sutura é colocada ao redor da artéria coronária descendente anterior es-
 querra (LAD) aproximadamente 3-4 mm de sua origem. Quando valores
 30 hemodinâmicos são estabilizados, o LAD é permanentemente ligado para
 induzir um infarto miocárdico. Arritmia severa é tratada com a administração
 de lidocaína. Tipicamente, função cardíaca estabilizou-se em aproximada-

mente 40-60 min depois da ligação e valores hemodinâmicos padrões são medidos. N^2 -(3-clorofenil)- N^4 -(3-(dimetilamino)propil)pirimidina-2,4-diamina, 100 e 300 nmols/kg/min durante 10 min cada dose, e parâmetros hemodinâmicos são medidos depois de cada dose. Os efeitos de tratamento são normalizados em valores padrões de pré-tratamento e expressos como uma porcentagem. Significação estatística ($p < 0,05$) é avaliada utilizando ANOVA unidirecional e teste de comparação múltiplo de Dunnett.

Avaliação In Vivo de Inibidores de PKC α no Rato Anestesiado.

Inibidores de PKC α selecionados são avaliados em ratos com infarto miocárdico (MI) para efeitos sobre a contratilidade cardíaca e hemodinâmicas.

Ratos Sprague-Dawley ou Lewis, machos pesando entre 225-500 gm são anestesiados com isoflurano e um MI é induzido como segue. Uma toracotomia é realizada no quarto espaço intercostal para visualizar o coração, o pericárdio é aberto e uma sutura é colocada ao redor da artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD) aproximadamente 3-4 mm de sua origem. Quando valores hemodinâmicos são estabilizados, o LAD é permanentemente ligado para induzir um infarto miocárdico. Arritmias severas são tratadas com a administração de lidocaína. Tipicamente, a função cardíaca estabilizou-se em aproximadamente 40-60 min depois da ligação e valores hemodinâmicos padrões são medidos.

Os efeitos de inibidores sobre a contratilidade cardíaca e hemodinâmicas são avaliados em ratos com MI como segue. Os animais são anestesiados com isoflurano. Uma artéria femoral é isolada e canulada para a medida da pressão sanguínea sistêmica. Uma veia jugular é isolada e canulada para a infusão intravenosa do inibidor. A artéria carótida direita é isolada e um cateter de condutância Millar é inserido ao ventrículo esquerda (LV) do coração. A pressão sistólica de LV, pressão diastólica final, $+ dP/dt_{\text{máx}}$, $- dP/dt_{\text{mín}}$, e taxa de coração são derivada da forma de onda da pressão de LV. Pressão sanguínea arterial é derivada da forma de onda de pressão sanguínea sistêmica. Dados são registrados continuamente e derivados utilizando o *software* de aquisição de dados computadorizados (Notocord ou

Powerlab).

Depois de um período de estabilização, inibidores de PKC- α são infundidos nas seguintes doses de infusão em ratos com MI: 10, 30, 100, 300 e 1000 nmols/kg/min. A infusão de cada dose é permitida conduzir durante pelo menos cinco minutos. Ao término das infusões de teste, 5,0 μ g/kg/min de dobutamina são infundidos. Os efeitos de tratamento são normalizados em valores padrão de pré-tratamento e expressos como uma porcentagem. A significância estatística ($p < 0,05$) é avaliada utilizando um ANOVA unidirecional e teste de comparação múltiplo de Dunnett.

A Tabela VI fornece exemplos não limitantes de valores de IC₅₀ de PKC- α para compostos representantes da presente invenção.

TABELA VI

Composto	IC ₅₀ de PKC- α (nM)
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	2
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina	5
1-{3-[2-(3-Clorofenilamino)-pirimidin-4-il-amino]-propil}-pirrolidin-2-ona	710
<i>N</i> ² -[3-Trifluorometil-fenil]- <i>N</i> ⁴ -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	0,5
<i>N</i> ⁴ -(3-Pirrolidin-1-il-propil)- <i>N</i> ² -[3-metilfenil]-pirimidina-2,4-diamina	40
<i>N</i> ⁴ -(3-Pirrolidin-1-il-propil)- <i>N</i> ² -[3-metoxifenil]-pirimidina-2,4-diamina	16
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-pirimidina-2,4-diamina	0,4
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -morfolin-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina	23
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	3
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina	30

Composto	IC ₅₀ de PKC- α (nM)
<i>N</i> ² -(3-Clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidina-2,4-diamina	4
<i>N</i> ² -(4-(Benzilóxi)-3-clorofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	40
<i>N</i> ² -(3-Nitrofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	1
<i>N</i> ² -(3-Nitrofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	2
<i>N</i> ² -(3-Bromofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	1
<i>N</i> ² -(3-Isopropilfenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	80
<i>N</i> ² -Bifenil-3-il- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	3
<i>N</i> ² -(3,5-bis-trifluorometil-fenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	21
<i>N</i> ² -[3-(Piridin-3-il)-fenil]- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	28
N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzenossulfonamida	23
<i>N</i> ² -[3-(<i>N,N</i> -dimetilamino)-fenil]- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	53
<i>N</i> ² -(3-Fluorofenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	64
<i>N</i> ² -(3-Nitro-bifenil-3-il)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	182
3-[4-(3-Morfolin-4-ilpropilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(piridin-3-ilmetil)-benzenossulfonamida	52
<i>N</i> ² -[3-(1 <i>H</i> -Indol-2-ilmetil)-fenil]- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	18
{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanol	465
<i>N</i> ² -(3-(Benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)-fenil)- <i>N</i> ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina	40
3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-	14

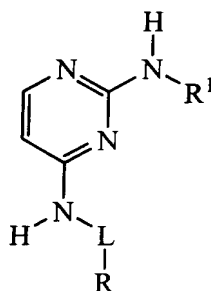
Composto	IC ₅₀ de PKC- α (nM)
benzenossulfonamida	
N-(3-Clorofenil)-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)- pirimidin-2-ilamino]-benzamida	12
N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]- fenil}-benzamida	25
N-Isopropil-3-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2- ilamino]-benzamida	344
N ² -(3-Fenoxifenil)-N ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina- 2,4-diamina	50
N ² -(3-Clorofenil)-N ⁴ -piperidin-4-ilmetil-pirimidina-2,4- diamina	37
N ² -(3-Clorofenil)-N ⁴ -(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-pirimidina- 2,4-diamina	4
N ² -(3-Clorofenil)-N ⁴ -piperidin-3-ilmetil-pirimidina-2,4- diamina	25
N ² -(3-Clorofenil)-N ⁴ -[(3S)-1-metilpirrolidin-3-ilmetil]- pirimidina-2,4-diamina	13
N ² -(3-Clorofenil)-N ⁴ -[(3R)-1-metilpirrolidin-3-ilmetil]- pirimidina-2,4-diamina	7
N ² -[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)fenil]-N ⁴ -(3-morfolin-4- ilpropil)-pirimidina-2,4-diamina	83
N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]- fenil}-nicotinamida	112
N ² -[3-(1H-Indol-4-il)-fenil]-N ⁴ -(3-morfolin-4-il-propil)- pirimidina-2,4-diamina	12

Ao mesmo tempo que as modalidades particulares da presente invenção foram ilustradas e descritas, seria óbvio para aqueles versados na técnica que podem ser feitas várias outras mudanças e modificações sem afastar-se do espírito e escopo da invenção. Pretende-se portanto que a-

5 branjam nas reivindicações anexas, todas as tais mudanças e modificações que estão dentro do escopo desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que R é uma unidade heterocíclica substituída ou não-substituída que contém de 3 a 7 átomos;

5 L é um grupo de ligação que tem a fórmula:

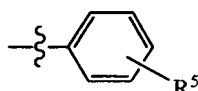


cada R^{4a} e R^{4b} é independentemente selecionado a partir de:

- i) hidrogênio; ou
- ii) C₁-C₄ alquila linear, ramificada ou cíclica;

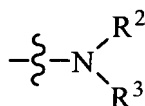
10 o índice n é de 0 a 4; e

R¹ é fenila que tem a fórmula:



R⁵ é hidrogênio ou um ou mais substitutos independentemente selecionados para hidrogênio.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
15 fato de que R é uma unidade que tem a fórmula:

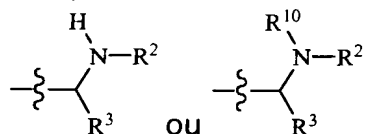


R² e R³ são empregados juntos para formar um anel que contém de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo
20 fato de que R é selecionado a partir de pirrolidin-1-ila, pirrolin-1-ila, imidazolidin-1-ila, imidazolin-1-ila, pirazolidin-1-ila, pirazolin-1-ila, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, morfolin-4-ila, 4-acetilpiperazin-1-ila e 4-metanossulfonil-piperazin-1-ila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R é pirrolidin-1-ila ou morfolin-4-ila.

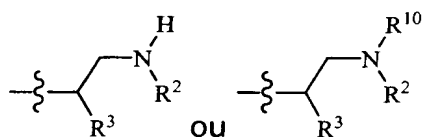
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é uma unidade que tem a fórmula:



5 R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um anel que contém de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes; R^{10} é metila, etila, 1-propila, 2-propila ou fenila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R é selecionado a partir de pirrolidin-2-ila, *N*-metil-pirrolidin-2-ila, 10 *N*-metilpirrolidin-2-em-5-ila, pirrolin-2-ila, imidazolidin-2-ila, imidazolin-2-ila, pirazolidin-2-ila, pirazolin-2-ila, piperidin-2-ila, *N*-metil-piperidin-2-ila, piperazin-2-ila, 1-metilpiperazin-2-ila, 4-metilpiperazin-2-ila, 1,4-dimetilpiperazin-2-ila, morfolin-3-ila e *N*-metilmorfolin-3-ila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo 15 fato de que R é uma unidade que tem a fórmula:

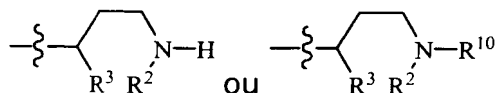


em que R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um heterociclo que tem de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes; R^{10} é metila, etila, 1-propila, 2-propila ou fenila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo 20 fato de que R é selecionado a partir de piperidin-3-ila, pirrolidin-3-ila e morfolin-2-ila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R é selecionado a partir de *N*-metil-pirrolidin-3-ila, *N*-metilpiperidin-3-ila, *N*-(2-propil)-piperidin-3-ila e *N*-metilmorfolin-3-ila.

25 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é uma unidade que tem a fórmula:

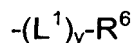


em que R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um heterociclo que tem de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes; R^{10} é metila, etila, 1-propila, 2-propila ou fenila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R é selecionado a partir de piperidin-4-ila, *N*-metil-piperidin-4-ila, 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ila, *N*-metil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ila, 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ila ou *N*-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é uma unidade selecionada a partir de $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^5 representa um dentre a maior parte das substituições independentemente selecionadas para hidrogênio, R^5 que tem a fórmula:



- 15 R^6 é uma unidade selecionada a partir de:

i) hidrogênio;

ii) halogênio;

iii) nitro;

iv) hidróxi;

- 20 v) amino ou (C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada)amino mono- ou dissustituído;

vi) C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;

- 25 vii) C_1 - C_4 alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;

viii) fenila substituída ou não-substituída;

ix) C_2 - C_5 heterocíclico substituído ou não-substituído;

x) C_3 - C_9 heteroarila substituída ou não-substituída;

xi) ciano; ou

- 30 xii) $\text{CH}_m\text{X}_{3-m}$, em que X é halogênio e m é dentre 0 a 2;

L^1 é uma unidade de ligação selecionada a partir de:

- i) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_j^-$;
- ii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jO[C(R^{8a}R^{8b})]_k^-$;
- iii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_k^-$;
- iv) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO_2NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k^-$;
- v) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9C(O)[C(R^{8a}R^{8b})]_k^-$;
- vi) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jC(O)NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k^-$; ou
- vii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_k^-$;

R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} e R^9 são cada qual independentemente hidrogênio, metila ou etila; os índices j e k são cada qual independentemente de 0 a 3; o índice y é 0 ou 1.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 3-cloro-4-metilfenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3-trifluorometilfenila, 3-trifluorometil-4-clorofenila, 3-metoxifenila, 3-metilfenila, 3-etilfenila ou 3-isopropilfenila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,6-difluorofenila, 2,3,4-trifluorofenila, 2,3,5-trifluorofenila, 2,3,6-trifluorofenila, 2,4,5-trifluorofenila, 2,4,6-trifluorofenila, 2-clorofenila, 2,3-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 2,5-diclorofenila, 2,6-diclorofenila, 2,3,4-triclorofenila, 2,3,5-triclorofenila, 2,3,6-triclorofenila, 2,4,5-triclorofenila ou 2,4,6-triclorofenila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2,3-dimetilfenila, 2,4-dimetilfenila, 2,5-dimetilfenila, 2,6-dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 2,3,4-trimetilfenila, 2,3,5-trimetilfenila, 2,3,6-trimetilfenila, 2,4,5-trimetilfenila, 2,4,6-trimetilfenila, 2-etilfenila, 4-etilfenila, 2,3-dietilfenila, 2,4-dietilfenila, 2,5-dietilfenila, 2,6-dietilfenila, 3,4-dietilfenila, 2,3,4-trietilfenila, 2,3,5-trietilfenila, 2,3,6-trietilfenila, 2,4,5-trietilfenila ou 2,4,6-trietilfenila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de 2-metoxifenila, 4-metoxifenila,

2,3-dimetoxifenila, 2,4-dimetoxifenila, 2,5-dimetoxifenila, 2,6-dimetoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 2,3,4-trimetoxifenila, 2,3,5-trimetoxifenila, 2,3,6-trimetoxifenila, 2,4,5-trimetoxifenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidroxifenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2,3-diidroxifenila, 2,4-diidroxifenila, 2,5-diidroxifenila, 2,6-diidroxifenila, 3,4-diidroxifenila, 2,3,4-triidroxifenila, 2,3,5-triidroxifenila, 2,3,6-triidroxifenila, 2,4,5-triidroxifenila ou 2,4,6-triidroxifenila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que L^1 tem a fórmula:



o índice j é 0, 1 ou 2; e

R^6 é selecionado a partir de fenila, piperidin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de 3-(piridin-2-il)fenila, 3-(piridin-3-il)fenila, 3-(piridin-4-il)fenila, 3-(piridin-2-il)fenila, bifenil-3-ila ou 3-(piperidin-1-ilmetil)fenila.

20. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que L^1 tem a fórmula:



o índice k é 1 ou 2; e

R^6 é selecionado a partir de fenila, piperidin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila e piridin-4-ila.

21. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que L^1 tem a fórmula:



o índice k é 0, 1 ou 2; e

R^6 é selecionado a partir de:

i) hidrogênio;

ii) C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada substituída ou não-substi-

tuída;

iii) fenila substituída ou não-substituída; e

iv) C_3 - C_9 heteroarila substituída ou não-substituída.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado a partir de benzenossulfonamida, *N*-metil-benzenossulfonamida, *N*-etil-benzenossulfonamida, *N*-(*n*-propil)-benzenossulfonamida, *N*-(*iso*-propil)-benzenossulfonamida, *N*-(*n*-butil)-benzenossulfonamida, *N*-(*sec*-butil)-benzenossulfonamida, *N*-(*iso*-butil)-benzenossulfonamida e *N*-(*terc*-butil)-benzenossulfonamida.

23. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado a partir de *N*-fenil-benzenossulfonamida, *N*-(pirimidin-2-il)-benzenossulfonamida, *N*-(pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida, *N*-(pirimidin-5-il)-benzenossulfonamida, *N*-(piridin-2-il)-benzenossulfonamida, *N*-(piridin-3-il)-benzenossulfonamida e *N*-(piridin-4-il)-benzenossulfonamida.

24. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que L¹ tem a fórmula:

-NHC(O)-;

R⁵ é selecionado a partir de:

i) hidrogênio;

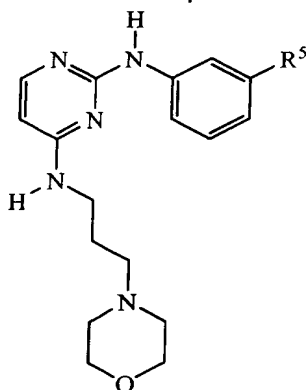
ii) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;

iii) fenila substituída ou não-substituída; ou

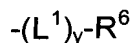
iv) C₃-C₉ heteroarila substituída ou não-substituída.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R⁵ é selecionado a partir de fenila, piperidin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila e piridin-4-ila.

26. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que R^5 tem a fórmula:

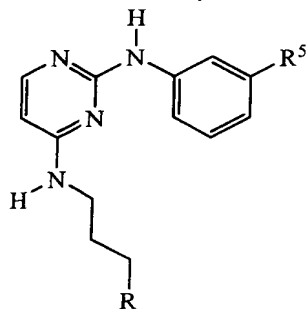


R^6 é uma unidade selecionada a partir de:

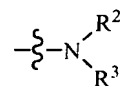
- i) hidrogênio;
 - 5 ii) halogênio;
 - iii) nitro;
 - iv) hidróxi;
 - v) amino ou (C_1 - C_4 linear ou ramificada alquil)amino mono- ou dissubstituído;
 - 10 vi) C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;
 - vii) C_1 - C_4 alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;
 - viii) fenila substituída ou não-substituída;
 - 15 ix) C_2 - C_5 heterocíclico substituído ou não-substituído; e
 - x) C_3 - C_9 heteroarila substituída ou não-substituída;
 - xi) ciano; ou
 - xii) CH_mX_{3-m} , em que X é halogênio e m é de 0 a 2;
- L^1 é uma unidade de ligação selecionada a partir de:
- 20 i) $-[CH_2]_j-$;
 - ii) $-O[CH_2]_k-$;
 - iii) $-SO_2NH-$;
 - iv) $-NHC(O)-$; ou
 - v) $-C(O)NH-$;

25 o índice j é 0, 1 ou 2, o índice k é 0 ou 1.

27. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que R é uma unidade que tem a fórmula:



R² e R³ são empregados juntos para formar um anel que contém de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes;

R⁵ tem a fórmula:



R⁶ é uma unidade selecionada a partir de:

- i) hidrogênio;
- ii) halogênio;
- iii) nitro;
- 10 iv) hidróxi;
- v) amino ou (C₁-C₄ linear ou ramificada alquil)amino mono- ou dissustituído;
- vi) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;
- 15 vii) C₁-C₄ alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;
- viii) fenila substituída ou não-substituída;
- ix) C₂-C₅ heterocíclico substituído ou não-substituído;
- x) C₃-C₉ heteroarila substituída ou não-substituída;
- 20 xi) ciano; ou
- xii) CH_mX_{3-m} em que X é halogênio e m é de 0 a 2;

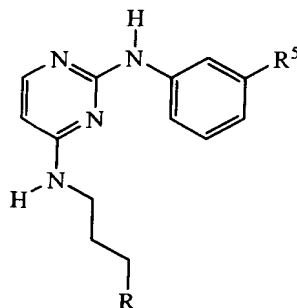
L¹ é uma unidade de ligação selecionada a partir de:

- i) -[CH₂]_j-;
- ii) -O[CH₂]_k-;
- 25 iii) -SO₂NH-;
- iv) -NHC(O)-; ou
- v) -C(O)NH-;

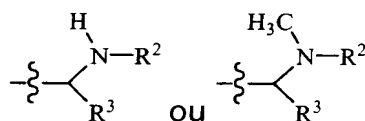
o índice j é 0, 1 ou 2, o índice k é 0 ou 1.

28. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

30 la:



em que R é uma unidade que tem a fórmula:



R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um anel que contém de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes;

R^5 tem a fórmula:



R^6 é uma unidade selecionada a partir de:

i) hidrogênio;

ii) halogênio;

iii) nitro;

10 iv) hidróxi;

v) amino ou (C_1 - C_4 linear ou ramificada alquil)amino mono- ou dissustituído;

vi) C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;

15 vii) C_1 - C_4 alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;

viii) fenila substituída ou não-substituída;

ix) C_2 - C_5 heterocíclico substituído ou não-substituído; e

x) C_3 - C_9 heteroarila substituída ou não-substituída;

20 xi) ciano; ou

xii) CH_mX_{3-m} em que X é halogênio e m é de 0 a 2;

L^1 é uma unidade de ligação selecionada a partir de:

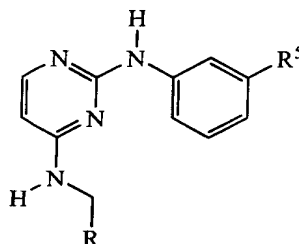
i) $-[CH_2]_j-$;

ii) $-O[CH_2]_k-$;

- iii) $-\text{SO}_2\text{NH}-$;
- iv) $-\text{NHC(O)}-$; ou
- v) $-\text{C(O)NH}-$;

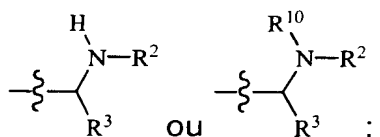
o índice j é 0, 1 ou 2, o índice k é 0 ou 1.

- 5 29. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

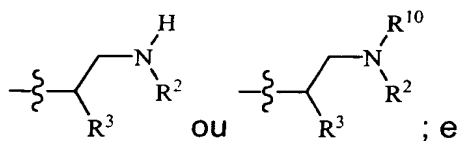


em que R é uma unidade heterocíclica selecionada a partir de:

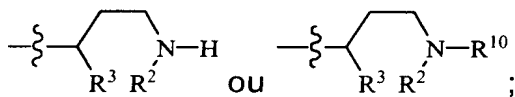
i)



ii)

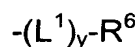


iii)



R^2 e R^3 são empregados juntos para formar um anel que contém de 3 a 7 átomos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes;

- 10 R^5 tem a fórmula:



R^6 é uma unidade selecionada a partir de:

- i) hidrogênio;
- ii) halogênio;
- 15 iii) nitro;
- iv) hidróxi;

v) amino ou (C₁-C₄ linear ou ramificada alquil)amino mono- ou dissustituído;

vi) C₁-C₄ alquila linear ou ramificada substituída ou não-substituída;

5 vii) C₁-C₄ alcóxi linear ou ramificado substituído ou não-substituído;

viii) fenila substituída ou não-substituída;

ix) C₂-C₅ heterocíclico substituído ou não-substituído;

x) C₃-C₉ heteroarila substituída ou não-substituída;

10 xi) ciano; ou

xii) CH_mX_{3-m}, em que X é halogênio e m é de 0 a 2;

L¹ é uma unidade de ligação selecionada a partir de:

i) -[CH₂]_j;

ii) -O[CH₂]_k-;

15 iii) -SO₂NH-;

iv) -NHC(O)-; ou

v) -C(O)NH-;

o índice j é 0, 1 ou 2, o índice k é 0 ou 1;

R¹⁰ é metila, etila, 1-propila, 2-propila ou fenila.

20 30. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir de:

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-(3-Fluorofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-(3-Nitrofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

25 *N*²-(3-Bromofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-(3-Aminofenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-metanol;

*N*²-(3-Fenoxifenil)-*N*⁴-(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-(3-Clorofenil)-*N*⁴-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;

30 *N*²-(4-(Benzilóxi)-3-clorofenil)-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

*N*²-(3-Nitrofenil)-*N*⁴-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-Metoxifenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-Trifluorometil-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -(3-Isopropilfenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3,5-bis-trifluorometil-fenil)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-3-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[d]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-
10 diamina;
 N^2 -[3-(1H-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1H-Indol-4-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -Bifenil-3-il- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
15 N -{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-
benzenossulfonamida;
 N^2 -[3-(1H-Imidazol-1-ilmetil)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina;
3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]- N -(piridin-3-ilmetil)-
20 benzenossulfonamida;
3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzenossulfonamida;
 N -{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
 N -Isopropil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 N^2 -[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-ilpropil)-pirimidina-
25 2,4-diamina;
 N -{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-nicotinamida;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -piperidin-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(1-metilpiperidin-2-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -piperidin-3-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina;
30 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -morfolin-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina; e
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(8-metil-8-azabicclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 N -Benzil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]- N -fenil-benzenossulfonamida;
 3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]- N -(2-piridin-3-il-etil)-benzenossulfonamida;
- 10 N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -piperidin-4-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina;
 N^4 -(3-Morfolin-4-il-propil)- N^2 -(3-piridin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -(1-isopropil-piperidin-3-ilmetil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N -{3-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-
- 15 isonicotinamida;
 N^2 -[3-(Morfolina-4-sulfonil)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 1-(4-{3-[2-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 20 N^2 -[3-(1*H*-Indol-6-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Cloro-fenil)- N^4 -[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;
 N^4 -(3-Morfolin-4-il-propil)- N^2 -(3-trifluorometóxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^4 -(3-Morfolin-4-il-propil)- N^2 -[3-(1,1,2,2-tetraflúor-etóxi)-fenil]-pirimidina-2,4-
- 25 diamina;
 4-Dimetilamino- N -{3-[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
 N -(3-Cloro-fenil)-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida.
- 30 31. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir de
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Clorofenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
10 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Fluorofenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
15 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metilfenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
20 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
25 N^2 -(3-Metoxifenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
30 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina; e
 N^2 -(3-Trifluorometilfenil)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina.

32. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir de:

- N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
10 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
15 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
20 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
25 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
30 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-pirazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
10 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
15 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
20 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-2-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(Piridin-4-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;
25 N^2 -[3-(1*H*-Indol-2-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -[3-(1*H*-Indol-3-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina; e
30 N^2 -[3-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-fenil]- N^4 -[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-pirimidina-2,4-diamina.

33. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a par-

tir de:

- N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Nitro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
10 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
15 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Cloro-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
20 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
25 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Flúor-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
30 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;

- N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metil-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
5 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
10 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Metóxi-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-diamina;
 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
15 diamina;
 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirrolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina;
 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina;
20 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-imidazolin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina;
 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina;
 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
25 diamina;
 N^2 -[(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-piperazin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina;
 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-pirazolidin-1-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina; e
30 N^2 -(3'-Dimetilamino-bifenil-3-il)- N^4 -(3-morfolin-4-il-propil)-pirimidina-2,4-
diamina.

34. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

A) um composto como definido na reivindicação 1; e

B) os excipientes e veículos em equilíbrio.

35. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para melhorar os parâmetros de contração/relaxamento cardíaco em pacientes com parada cardíaca.

36. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para tratar ou prevenir uma doença ou condição médica selecionada a partir de diabetes, numerosas formas de câncer, microalbuminúria, disfunção endotelial, doença cerebrovascular, acidente vascular cerebral, cardiopatia coronária, doença cardiovascular e sequela (por exemplo, arritmia, morte súbita, intensidade de infarto aumentada, insuficiência cardíaca congestiva, angina), estados isquêmicos miocárdicos, hipertensão, distúrbios lipídicos, lesão de isquemia-reperfusão, aterosclerose, doença vascular/artéria periférica, complicações microvasculares do diabetes (neuropatia, nefropatia, retinopatia), reestenose, doença renal, distúrbios de coágulo sanguíneo, doenças inflamatórias, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia dilatada, lesão isquêmica e estimulação de mitógeno sub-ideal.

37. Uso de um ou mais dos inibidores de PKC- α como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para tratar parada cardíaca aguda.

38. Uso de um ou mais dos inibidores de PKC- α como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para tratar parada cardíaca crônica.

39. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente aceitável em combinação com um fármaco selecionado, que age no sistema de renina-angiotensina-aldosterona, um diurético, digoxina ou um bloqueador de receptor β -adrenérgico, peptídeos natriuréticos e agentes inotrópicos, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para tratar ou prevenir parada cardíaca aguda ou crônica.

40. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o fármaco utilizado em combinação com um composto como definido na reivindicação 1, é um sistema de renina-angiotensina-aldosterona selecionado a partir de um ACEI, ARB ou inibidor de aldosterona.

- 5 41. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento.

RESUMO

Patente de Invenção: **"2-ANILINO-4-(HETEROCÍCLICO)AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSIÇÃO CONTENDO AS MESMAS E USO"**.

5 A presente invenção refere-se a inibidores de 2-arilamino-4-(heterocíclico)aminopirimidinas, que são inibidores e portanto inibem a Proteína Cinase C-alfa (PKC-a). Os inibidores de PKC-a da presente invenção são importantes para melhorar a ciclagem de cálcio intracelular miocárdica, resultando na contração miocárdica melhorada e desempenho de relaxamento e desse modo retardando a progressão da parada cardíaca. A presente invenção também refere-se às composições que compreendem o referido 2-arilamino-4-(heterocíclica)amino-pirimidinas e aos métodos para controlar, enfraquecer ou de outra maneira retardar a progressão da parada cardíaca.

10